

ANNÉE 19 72

THÈSE

N°

117

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Ernest ALTHERR

né le 15 janvier 1945 à PARIS (XX^e)

Présentée et soutenue publiquement le

19 72

L'EMPLOI DES PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE
DANS LE TRAITEMENT DES FORMES
ÉTENDUES, MÉTASTATIQUES OU RÉCIDIVÉES DES
CANCERS DE L'ENDOMETRE

Président :

Monsieur le Professeur DENOIX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547107_0016

ANNÉE 19 72

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Ernest ALTHERR

né le 15 janvier 1945 à PARIS (XX^e)

Présentée et soutenue publiquement le

19 72

L'EMPLOI DES PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE
DANS LE TRAITEMENT DES FORMES
ÉTENDUES, MÉTASTATIQUES OU RÉCIDIVÉES DES
CANCERS DE L'ENDOMETRE

Président :

Monsieur le Professeur DENOIX



UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE .

Professeurs titulaires

MM. ANDRE R.	Hématologie	MM. HUGELIN A.	Physiologie
BRISAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine	LE LORIER G.	Obstétrique
CAROLI J.	Médecine	LOEPER J.	Médecine expérimentale Immunologie.
CATINAT J.	Cardiologie	LOYGUE J.	Chirurgie
CERBONNET G.	Chirurgie	MAROIS M.	Histologie
CHERIGIE Ed.	Radiologie	MERGER R.	Obstétrique
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile	MILHAUD G.	Biophysique
CONTAMIN Fr.	Neurologie	NICK J.	Neurologie
CONTE M.	Médecine	ORCEL L.	Anatomie pathologique
DAGUET L.	Bactériologie	PERRAULT M.	Médecine
DEBRAY J.	Médecine	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
FLABEAU F.	Chirurgie	POLONOVSKI J.	Biochimie
GERBEAUX J.	Thérapeutique	RICHET G.	Néphrologie
GOSSET J.	Chirurgie	WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM. GOLVAN Y.J.	Parasitologie
CHALUT J.	Radiologie	LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
MM. DUHAMEL G.	Hématologie	ROUX Ch.	Embryologie
GIRARD F.	Physiologie		

Maîtres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. LASFARGUES G.	Pédiatrie
ARDAILLOU R.	Physiologie	LAUGIER A.	Radiologie
BAUX S.	Chirurgie	LEVY V.G.	Médecine
BOURY G.	Chirurgie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
Mme COMBRISSE A.	Hématologie	MM. OPOLON J.	Médecine
MM. COSCAS G.	Ophtalmologie	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DAUTRY P.	Chirurgie	PIERON R.	Médecine
DELIGNE P.	Anesthésiologie	PISSARRO B.	Médecine préventive
DOYON D.	Radiologie	POULET J.	Médecine
DRY J.	Médecine	RAMPINI Cl.	Biochimie
FOUET P.	Thérapeutique	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
GAUTIER H.	Physiologie	ROLAND J.	Anatomie pathologique
GRUNER M.	Chirurgie infantile	SALAT J.	Obstétrique
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SALMON Ch.	Hématologie
GUIRAUDON G.	Anatomie	SANTARELLI J.	Obstétrique
HERMAN D.	Médecine	WARGON H.	Médecine expérimentale
HUGUET Cl.	Chirurgie	WEINMANN S.	Biochimie
HUGUIER M.	Chirurgie		

Enseignants Associés

Professeur Associé	MM. BLOCH-MICHEL H.	Rhumatologie
M. C. A. Associé	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M. C. A.

M. KIRSCH F.

Physiologie biochimique

Chargés d' Enseignement

MM. BENOIST

Rhumatologie

MM. DUNET

Endocrinologie

BRUEZIERE

Chirurgie infantile

LOFFREDO

Obstétrique

CRISTOL

Cardiologie

SALOMON

Rhumatologie

Attachés d' Enseignement

MM. CASASSUS

Cardiologie

MM. HIVET

Chirurgie

COUVREUR

Thérapeutique

MIGNOT

Neurologie

DES LAURIERS

Neurologie

SAUVAN

Cardiologie

GALLOUEDEC

Pneumologie

VANNIER

Pneumologie

A mes parents :

En hommage de tout ce qu'ils m'ont appris,
de tout ce qu'ils m'ont permis d'apprendre,
de tout ce qu'ils m'apprendront encore.

A mon épouse, ANNIE-DOUCHKA :

Des jours moroses, la fidèle compagne,
DOUCHKA, Toi mon si doux amour,
Suivons de la vie le parcours,
Et qu'à travers tous les maux, nos mains se jougent.

A mes fils JEAN-CHRISTOPHE et JEAN-SEBASTIEN

Qu'ils apprennent le prix et la valeur du Travail.

" Si tu peux voir, en un jour, détruire l'ouvrage de ta Vie,
Et sans dire un seul mot, te mettre à rebâtir...
... Tu seras un homme, mon fils ".

(R. KIPLING).

A mes Beaux-Parents .

A Monsieur le Professeur DENOIX.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence
de cette Thèse.

Avec l'expression de ma plus respectueuse admiration.

A mon maître , Monsieur le Docteur WOLFF,

A qui je dois cette Thèse.

Qui m'a guidé et conseillé judicieusement dans la réalisation
de ce travail.

Avec toute ma gratitude et mon admiration.

A Madame le Docteur VILLERET

et aux Laboratoires SCHERING A.G.

Pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée,

Pour leur bienveillance envers ce travail,

En témoignage de ma reconnaissance.

A mes maîtres d'externat :

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

-	Monsieur le Professeur	R. LEIBOVICI
-	"	" R. KOURILSKY
-	"	" D. MAHOUDEAU
-	"	" J. CATINAT
-	"	" H. BOUR
-	"	" R. LAPLANE
-	"	" G. Le LORIER
-	"	Docteur J.P. WOLFF.

A mes maîtres :

-	Monsieur le Professeur	G. RICHEL
-	"	" J. BOUSSER
-	"	" Ch. DUBOST
-	"	" J. DENIRLEAU
-	"	" R. PIERON
-	"	Docteur M. BIEDERMAN
-	"	Professeur H. WARGON
-	"	" M. RENOUX
-	"	" G. LASFARGUE
-	"	" J. SALAT
-	"	" J. SANTARFLLI
-	"	" R. BERGER
-	"	Docteur V. LOFFREDO.

L'EMPLOI DES PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE
DANS LE TRAITEMENT DES FORMES ÉTENDUES , MÉTASTATIQUES
OU RÉCIDIVÉES DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

PLAN DE L' OUVRAGE

- I - Introduction
- II - Les Progestatifs de synthèse (P.S.):
 - A - Classification
 - B - Métabolisme
 - C - Effets biologiques
 - D - L'Acétate de Noréthindrone
- III - Principes de l'emploi des P.S. dans le traitement des cancers de l'endomètre :
 - A - Hormono-dépendance
 - B - Historique de la Progestéronothérapie
- IV - Action des P.S.
 - A - Action au niveau de l'endomètre
 - B - Etude des frottis vaginaux
 - C - Action des P.S. en dehors de la sphère génitale
- V - Résultats de l'emploi des P.S. dans le traitement des cancers de l'endomètre :

Etude critique des facteurs intervenant sur la sensibilité de la tumeur au traitement :

 - A - Revue de la littérature
 - B - Nature des régressions observées
 - C - Durée de survie des régressions objectives
 - D - Relations entre la réponse au P.S. et les caractères des lésions
 - E - Relations entre la réponse et le biotype de la malade
 - F - Rôle du traitement antérieur
 - G - Administration locale et P.S. intra-cavitaires.

VI - Modalités du traitement par les P.S. :

A - P.S. employés : doses

B - Conduite du traitement

VII - Tolérance. Incidents. Accidents. Contre-indications du traitement
par P.S.

VIII- Observations

IX - Discussion. Mécanisme d'action des P.S.

X - Conclusions.

I - PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre a classiquement la réputation d'être un " bon cancer", d'évolution lente, essentiellement locale, peu lymphophile et peu métastasant. En fait, cette affirmation classique, si elle est vraie pour les cancers n'ayant pas dépassé le tiers interne du myomètre, est très optimiste quant aux formes étendues avec envahissement de toute l'épaisseur du myomètre, du péritoine ou des organes de voisinage : T3, T4 et certaines T2 de la classification T N M . Rappelons brièvement les stades de la classification T N M :

- T I S : épithélioma in situ ;
- T 1 : épithélioma limité au corps de l'utérus :
 - T 1a : cavité non agrandie
 - T 1b : cavité agrandie ;
- T 2 : épithélioma s'étendant au col ;
- T 3 : extension au-delà de l'utérus, pouvant atteindre le vagin, mais la tumeur reste pelvienne ;
- T 4 : extension au-delà du bassin, ou atteinte de la muqueuse rectale ou vésicale.

Les résultats des traitements conventionnels sont alors relativement décevants .

En France, le traitement conventionnel comprends :

- pour les carcinologues une physiothérapie pré-opératoire : curiethérapie vaginale et utérine essentiellement (Institut Gustave Roussy

- une chirurgie quand elle est possible, aussi large que possible : colpohystérectomie avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie, justifiée étant donné le risque d'extension ganglionnaire (POLLOSSON ; BECHET ; ROBERT ; MATHIEU et coll.- 81) ;

- physiothérapie post-opératoire : irradiation externe (cobaltothérapie, accélérateur linéaire) en cas d'atteinte ganglionnaire à l'histologie . Si la curiethérapie n'a pas été faite avant l'intervention: curiethérapie vaginale avec ou sans irradiation externe, en fonction de l'histologie des ganglions.

Lorsque la chirurgie n'est pas possible du fait d'une contre-indication ou de l'extension des lésions : on emploie la curiethérapie utérine et vaginale classique ou sous forme de "packing" (rarement employé en France) et/ou l'irradiation externe . Dans ces cas, on peut employer l'hormonothérapie.

Dans les formes très étendues, on peut également employer la chimiothérapie, sans grands résultats.

Les récidives ganglionnaires relèvent de l'irradiation ou de la chimio-hormonothérapie.

Les métastases de la chirurgie, de la curiethérapie, de l'irradiation externe ou de la chimio-hormonothérapie.

Dans les formes étendues des cancers de l'endomètre, en l'absence d'emploi de l'hormonothérapie, les taux de survie à 5 ans s'effondrent aux alentours de 20 % :

. 18 % en France pour BOUTSELIS

- . 19,6 % sur 8 366 cas de tumeurs, stades III et IV aux U.S.A.
- . 19 % en Norvège (BERGSJO et NILSEN - 7).

L'intérêt de l'hormonothérapie par les P.S. apparaît nettement dans les formes étendues ou récidivantes pour lesquelles la chirurgie ne peut plus rien, la radiothérapie peu de choses et la chimiothérapie encore moins.

Quand le traitement classique est dépassé, l'hormonothérapie apporte encore la possibilité de quelques améliorations. Elle se doit d'être essayée, d'autant que le risque thérapeutique est très faible avec les P.S. employés.

Dans la présente étude, nous rapportons, après une revue de la littérature, les observations de cancers de l'endomètre traités par P.S. dans le Service de gynécologie de l'Institut Gustave Roussy au cours des cinq dernières années.

DEUXIEME PARTIE : LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE .

GENERALITES -

Après que Fraenkel ait démontré le rôle indispensable du corps jaune dans le maintien de la gestation, que BOUIN et ANCEL aient décrit chez la lapine l'image caractéristique de la dentelle utérine développée sous son influence, CORNER et ALLEN, en 1929, préparèrent le premier extrait suffisamment pur qu'ils appelèrent Progestérone .L'hormone proprement dite fut isolée du corps jaune de truie en 1934, simultanément par ALLEN, BUTENANDT, HARTMANN et SLOTTA . A la suite, sa formule fut établie, puis sa synthèse réalisée, enfin sa physiologie fut étudiée.

Si la découverte et la synthèse de la Progestérone représente un grand pas dans l'arsenal thérapeutique du gynécologue et de l'obstétricien, son emploi restait limité par la brièveté de son action d'une part, et par la nécessité de son administration parentérale d'autre part, étant donnée son inactivation lors de sa traversée hépatique.

Aussi les recherches s'orientèrent rapidement vers des composés d'action prolongée et actifs per os . Les effets progestatifs de la Testostérone, connus depuis longtemps, servirent de point de départ aux travaux de INHOFFEN et HOHLWEH , qui réalisèrent la synthèse du premier P.S. : l'Ethistérone, composé actif per os mais encore doué de propriétés

androgènes marquées . Depuis de très nombreux composés ont été synthétisés.

La définition des P.S. donnée par GARNIER et DELAMARE dans leur " Dictionnaire des termes techniques de médecine " : "composés qui provoquent la transformation prépravidique de la muqueuse utérine", résume l'action de ces corps, mais n'en reste pas moins très incomplète, les actions étant multiples et variables d'un composé à l'autre.

ROLAND définit les P.S. comme des composés synthétiques :

- généralement actifs per os ;
- plus puissants que la Progestérone à doses égales ;
- ayant un métabolisme totalement différent de celui de cette dernière ;
- possédant chez la femme une ou plusieurs des propriétés suivantes :
 - . retarder l'apparition des règles ;
 - . convertir ou maintenir l'endomètre en phase sécrétoire ;
 - . inhiber l'ovulation ou posséder d'autres effets anti-fertiles ;
 - . interférer avec la migration spermatique à travers la glaire cervicale ;
 - . posséder des propriétés anti-oestrogènes ;
 - . maintenir la gestation.

A - CLASSIFICATION CHIMIQUE DES P.S. :

Les P.S. sont habituellement classés en quatre groupes :

- dérivés de la Testostérone,
- dérivés de la 19-Nortestostérone,
- dérivés de la Progestérone,
- dérivés de la 17-hydroxy-progestérone,

1 - Dérivés de la Testostérone (noyau androstane à 19 atomes de carbone).

Dans ce groupe, on trouve :

- 1'Ethinyl-Testostérone ou Ethistérone, premier P.S. synthétisé.

- la 6- α -21-diméthyléthistérone ou Diméthistérone, 11 fois plus active que 1'Ethistérone.

2 - Dérivés de la 19-Nortestérone (la progestérone à 18 atomes de carbone).

Famille des Norstéroïdes dont le premier composé fut obtenu par DJERASSI et Coll., en 1954, en amputant la molécule de Testostérone du groupe méthyl 19.

Les Norstéroïdes sont divisés en deux groupes :

a - Groupe des 3-Oxostéroïdes possédant une fonction cétone en 3.
On y rattache les corps acétylés en 3.

Les principaux dérivés sont :

- la Noréthistérone ou Noréthindrone, et son acétate ;
- le Noréthynodrel ;
- le Diacétate d'Ethinodiol ;
- la Norgestrienone ;
- le Norgestrel.

b - Groupe des 3-Désoxostéroïdes ne possédant pas de fonction cétone en 3 .

Essentiellement :

- le Lynestrénol ou Ethinyloestrénol ;
- 1'Allylestrénol.

3 - Dérivés de la Progestérone (progestérone à 21 atomes de carbone).

Ce groupe comprend un isomère de la Progestérone : la 6-déhydro-rétroprogestérone ou Dydrogestérone, obtenue par 1'inversion du méthyl en 10 de β en α et de 1'hydrogène en 9 de α en β , en présence d'une double liaison en 5-6 .

4 - Dérivés de la 17- α -Hydroxyprogestérone (noyau prégnane).

Si la 17- α -Hydroxyprogestérone n'est pas employée elle-même en thérapeutique deux de ses esters le sont :

- le caproate,
- et l'heptylate.

Ces deux corps n'inhibent pas l'ovulation et ont une action gestative. Leur action est prolongée (12 à 14 jours) et ils s'emploient par voie intramusculaire.

Les autres dérivés de ce groupe sont actifs per os et sont inhibiteurs de l'ovulation :

- l'acétate de Chlormadinone ;
- l'acétate de Médroxyprogestérone ;
- l'acétate de Mégestrol ;
- l'acétate de Gestéronone .

B - METABOLISME DES P.S.

Encore mal connu à l'heure actuelle, le métabolisme des P.S. diffère non seulement de celui de la Progestérone, mais encore selon la famille chimique du composé . Les études isotopiques ont permis les progrès les plus intéressants dans ce domaine .

Rappelons que la Progestérone est rapidement métabolisée dans l'organisme (demi-vie plasmatique de 3,3 mn). Elle subit une succession de réductions transformant progressivement la molécule en :

- prégnanedione,
- prégnanolone,
- prégnanediol.

Ces composés sont éliminés dans les urines, en grande partie glucuro-conjugués, accessoirement sulfo-conjugués .

La demi-vie plasmatique des P.S. est nettement plus longue .

L'élimination urinaire étudiée par administration de P.S. marqués, atteint 30 à 70% des doses administrées . Cette élimination reste détectable pendant 4 à 7 jours et elle est constituée par 30 à 60 % de dérivés glycuco-conjugués . 90 % des dérivés radio-actifs détectés dans les urines conservent la chaîne éthynyl en 17 . Ainsi les dérivés urinaires des P.S. ne sont pas dosés par les méthodes habituelles de dosages du complexe Prégnandiol .

Une fraction peu importante (environ 0,1 à 0,6 %), mais non négligeable aux fortes posologies, de certains P.S., est métabolisée en oestrogènes in vivo et in vitro . Cette conversion, essentiellement en éthynyl-oestradiol, constatée en particulier avec certains Norstéroïdes (Noréthynodrel, Noréthindrone) semble nécessiter :

- l'absence du groupement méthyle 19,
- et la présence d'une chaîne éthynyl en 17 .

C - EFFETS BIOLOGIQUES DES P.S.

Les premières constatations des effets biologiques de la Progestérone sont dues à COURRIER qui rattache la formation du déciduome provoqué et de la dentelle utérine, ainsi que le maintien de la gestation, à une substance d'origine ovarienne différente de la Folliculine . Cette hypothèse sera confirmée par les travaux de ALLEN et CORNER (1929).

Dans la structure des stéroïdes hormonaux, on peut déterminer un certain nombre de sites actifs auxquels correspondent des propriétés biologiques (JAYLE -49) . Mais il est difficile partant de la formule d'un P.S. de prévoir toutes ses propriétés . Aussi l'activité d'un P.S. est-elle habituellement appréciée au moyen d'une série de tests chez l'animal .

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES P.S. CHEZ LA FEMME :

1 - Action sur la température centrale : tous les P.S. élèvent la température centrale, sauf les isomères de la Progestérone.

2 - Action des P.S. sur la muqueuse vaginale : la plupart entraînent un aspect rappelant celui observé en phase lutéale : baisse des index éosinophile et caryopycnotique .

3 - Action des P.S. sur la glaire cervicale : Tous, sauf les isomères de la Progestérone, modifient profondément la glaire, même administrés avec un oestrogène ou à très faibles doses . La glaire devient alors hostile aux spermatozoïdes .

4 - Action des P.S. sur l'endomètre : ils n'agissent qu'après préparation par les oestrogènes :

Employés seuls, les P.S. entraînent :

- administrés du 16° au 25° jour du cycle, et à doses moyennes, l'obtention d'un endomètre pré-menstruel atypique (en l'absence de déficit oestrogénique) ;
- utilisés plus longtemps ou à plus fortes doses, on obtient un aspect atrophique de la muqueuse utérine .

Les dérivés de la Progestérone sont les plus actifs sur l'endomètre .

5 - P.S. et menstruation différée : l'administration d'un P.S. entraîne un retard de la menstruation . GREENBLATT et Coll. ont proposé un test d'activité progestative basé sur la capacité de différer la menstruation.

6 - Action des P.S. sur l'ovulation : Mis à part les isomères de la Pro-

gestérone et les esters de la 17-Hydroxyprogesterone, la plupart des P.S. sont capables d'inhiber l'ovulation chez la femme . La posologie joue un rôle car il existe un seuil.

Deux mécanismes sont actuellement invoqués :

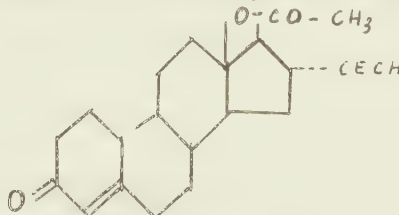
- un mécanisme central hypothalamo-hypophysaire : l'inhibition des stimulines ; suppression du pic de LH pré-ovulaire, et aux fortes doses abaissement de la FSH .

Ce sont les Norstéroïdes qui inhibent le plus la sécrétion des Gonadotrophines .

- un mécanisme périphérique : action directe au niveau des ovaires .

D - ACETATE DE NORETHINDRONE

L'acétate de 17- α -éthynyl-19-nortestostérone ou acétate de Noréthistérone ou acétate de Noréthindrone, est un P.S. appartenant au groupe des 19-Norstéroïdes, famille des 3-Oxystéroïdes .



Acétate de Norethindrone (Acétate de 17- α -Ethynyl - 17- β -
-Hydroxy- 44-estrène-3-one) .

Etudié par HERTZ, TULLNER et RAFFELT, il a été mis au point par les laboratoires SCHERING A.G., et commercialisé sous le nom de Primolut-Nor⁺.

C'est une poudre blanche, cristalline, de formule brute : $C_{22}H_{28}O_3$; de poids moléculaire : 340,44; soluble dans le chloroforme ; de point de fusion : 163 à 163,5°C .

Le primolut-Nor est présenté en comprimés dosés à 10 milligrammes d'acétate de Noréthindrone .

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES :

Progestatif puissant, l'A.N. entraîne chez la femme castrée la transformation sécrétoire complète de l'endomètre avec d'importants dépôts de glycogène, pour des doses de 80 à 140 gm, administrées à raison de 10 mg par jour (VOKAER R.- 138) :

5 mg exercent un effet thermogénique très net .

15 mg administrés chaque jour à partir du 20° jour du cycle, retardent l'apparition de la menstruation .

Chez la femme enceinte, il existe une certaine action virilisante à fortes doses ; aussi le produit est-il contre-indiqué en cas de grossesse .

INDICATIONS :

- le syndrome pré-menstruel ;
- les métrorragies fonctionnelles ;
 - . en traitement d'urgence,
 - . en l'absence de lésion organique ;
- les fibromes non chirurgicaux ;
- certaines aménorrhées primaires ou secondaires ;
- les stérilités par insuffisance lutéale ;
- l'endométriose ;
- les hypoplasies utérines ;
- certaines anomalies de durée du cycle ;
- en cancérologie :
 - . certains cancers du sein ;
 - . certains cancers de l'ovaire ;
 - . certains cancers de l'endomètre :
sujet de cette étude .

TOLERANCE :

Tolérance biologique, hépatique, rénale et sanguine ; excellente dans l'ensemble .

Rares incidents de cholostase, cessant avec l'arrêt du traitement .

Pas d'effets secondaires même à des doses élevées et pendant une période prolongée .

TROISIEME PARTIE :

PRINCIPES DE L'EMPLOI DES P.S. DANS LE TRAITEMENT DES

CANCERS DE L' ENDOMETRE

L'emploi des P.S. dans le traitement des cancers endométriaux procède de la notion d'hormonodépendance de ces cancers .

A - HORMONODEPENDANCE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Pressentie dès 1896, par l'anglais BEATSON, qui propose la castration chirurgicale dans les cancers du sein, l'hormonodépendance sera mise en évidence par les travaux de LACASSAGNE (1932) qui étudia le rôle carcinogène des oestrogènes chez la souris .

Depuis, les travaux se sont multipliés et leurs résultats sont discordants .

1 - Certains auteurs affirment l'hormonodépendance

CHEZ LA FEMME :

NOVAK E. et NOVAK E.R. (96), de même que KENNEDY B.J. (63-64) rapportent une relation évidente entre l'adénocarcinome de l'endomètre et

une hyper-oestrogénie prolongée .

ANDERSON D.G. (-1-), HERTIG et SOMMERS (-40-) rapportent la constatation d'une succession de stades entre l'endomètre normal et le cancer invasif :

- hyperplasie kystique,
- hyperplasie glandulaire,
- anaplasie,
- cancer in situ,
- enfin cancer invasif .

KISTNER (67-69), GRIFFITH et GRAIG (-30-) relient ces modifications de la muqueuse utérine à l'action d'une sécrétion prolongée d'oestrogènes sans action cyclique de la Progestérone .

De nombreux autres auteurs obtiennent les mêmes conclusions (GUSBERG -31 à 35- ; GORE -24- ; HALL - 38 - ; SPEERT -120- ; TAYLOR - 125- ; etc....) .

Ces vues sur le rôle des oestrogènes dans la genèse du carcinome de l'endomètre sont appuyées par les constatations se rapportant à l'association fréquente de l'hyperplasie ou du cancer de l'endomètre avec une dysprophie ou une tumeur ovarienne sécrétante .

KELLEY et BAKER (-60 -61-) notent la fréquence de l'adénocarcinome de l'endomètre dans les cas d'hyper-oestrogénie, et en particulier dans le syndrome de STEIN-LEVENTHAL, où l'on retrouve dans de nombreux cas une hyperplasie de l'endomètre .

L'association d'une tumeur ovarienne féminisante est retrouvée par DALLENBACH-HELLWEG (-18-) dans sa statistique, il existe 23,3% de cancers de l'endomètre associés à une telle tumeur chez des femmes ménopausées.

Le rôle des oestrogènes exogènes est également mis en évidence par NOVAK E. et NOVAK E.R. (-96-), GUSBERG et HALL (-37-), MULLER P. et LEVY G. (-87-) . L'observation du développement d'un cancer de l'endo-

mètre chez une femme prenant des oestrogènes au long cours est relativement fréquente et bien connue .

Dans tous les cas, la première modification est l'hyperplasie réversible, qui, selon GUSBERG (-31-) serait susceptible de développer un cancer invasif dans 10 à 12% des cas en l'absence de traitement .

L'origine du cancer de l'endomètre est également rattachée à un désordre endocrinien plus complexe . MULLER P. et LEVY G. (-87-) affirment : "seul le cancer de l'endomètre mérite véritablement le qualificatif d'hormonodépendant et d'une manière plus précise d'oestrogénodépendant".... Il apparaît presque exclusivement en post-ménopause, "mais dans une ambiance d'hyper-oestrogénie constante et caractéristique ".

LAMBOTTE R. (-76-) fait les mêmes constations, mais il avance une origine surrénalienne des oestrogènes sécrétés après la ménopause .

EXPERIMENTATION ANIMALE :

BURROWS et HORNING, chez la lapine, obtiennent une hyperplasie et des cancers de l'endomètre par administration prolongée d'oestrogènes .

MEISNER, SOMMERS et SHERMANN (-84-), chez la lapine, obtiennent 6 cancers (sur 18 lapines traitées), par injections répétées de Stilboestrol .

GARNET (-23-), chez la souris, obtient de même des tumeurs du col et du corps, avec diminution de la latence par injections locales .

2 - Nient l'hormonodépendance

MAC EUEN chez la rate et PIERSON chez la lapine, n'obtiennent que rarement l'induction d'un cancer du corps ou du col .

Chez la femme, EMGE (1950), puis SHELTON, GREENBLATT (-27-) considèrent l'incidence des cancers gynécologiques et des cancers du sein chez les femmes prenant des oestrogènes au long cours aux U.S.A. et concluent que face au nombre de femmes traitées par oestrogènes, il n'y a pas d'accroissement de la fréquence des cancers génitaux .

DUNN et BRADBURY nient tout rôle à l'activité oestrogénique dans la génèse du cancer de l'endomètre (-19-) .

3 - Au total

On le voit, la situation est complexe et les avis sont partagés

Faut-il incriminer les oestrogènes ovariens ou exogènes, ou bien la sécrétion d'oestrogènes surrénaliens comme le suggère LAMBOTTE (-76-) d'après des travaux de HUSTIN et BURET (-47-), ou encore mettre les oestrogènes hors de cause .

Les théoriciens de l'hormonodépendance furent les promoteurs de la progestéronothérapie . D'autres auteurs emploient l'hormonothérapie par analogie avec la sensibilité hormonale des cancers de la prostate ou du sein .

B - HISTORIQUE DE LA PROGESTERONOTHERAPIE

Les premiers MAURIZIO et DEBIANI (-82-) en 1933 proposent l'emploi de l'hormone du corps jaune dans le traitement des cancers de l'endomètre . Dans leur étude, ils concluent : "voulant passer du champ expérimental à l'application clinique, nous sommes poussés par ces mêmes déductions expérimentales à exécuter des essais de thérapeutique anticancéreuse au moyen de l'hormone du corps jaune, chez les femmes ménopausées atteintes de carcinome inopérable de l'utérus et chez les femmes ayant été déjà soumises à la panhystérectomie " . Les auteurs feront un

rapport de leurs résultats lors du Cinquième Congrès International du Cancer en 1950 .

En 1953 sont effectués des travaux expérimentaux aux U.S.A. sur le hamster ovariectomisé : l'hyperplasie endométriale induite par les oestrogènes régresse sous administration de progestérone .

KISTNER et GRIFFITH emploient la Progestérone qui inhibe la carcinogénèse dans l'utérus de lapine et peut faire régresser un cancer induit .

THIESSEN (-128-) en Allemagne utilise la Progestérone chez la femme à des doses de 600 à 800 mg par semaine .

En 1951, KELLEY (-59-) aux U.S.A. constate la régression de trois cancers de l'endomètre traités par la Progestérone .

En 1959, KISTNER (-65-) note la disparition de cancers in situ traités par la progestérone à hautes doses .

Mais l'emploi de la Progestérone reste limité du fait de sa brièveté d'action et de la nécessité de la voie parentérale .

L'apparition de P.S. plus actifs que la Progestérone, puis de P.S. actifs per os, allait permettre l'essor de la Progestéronothérapie.

Guidés par les travaux de I. NATHANSON, sur "l'altération hormonale de l'hôte", KELLEY et BEKER publient en 1961 leur rapport principal (-61-). Sur 21 cas d'adénocarcinome de l'endomètre à un stade avancé, ils obtiennent 6 régressions objectives . Les auteurs concluent : "l'effet marqué de la Progestérone sur l'endomètre normal provoquant sa maturation, et l'évidente sensibilité des tissus néoplasiques issus de l'endomètre, à cette hormone, conduit à utiliser les agents progestatifs dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre à un stade avancé".

A la suite de KELLEY et BAKER de très nombreux auteurs ont effectué des travaux sur l'emploi des P.S. dans le traitement des cancers gynécologiques (Cf. BIBLIOGRAPHIE) .

QUATRIEME PARTIE : ACTION DES P.S.

Les études visant à apprécier l'effet des P.S. tant sur la tumeur que sur le reste de l'organisme, sont nombreuses et les relater toutes dépasserait largement le cadre de cet ouvrage .

Nous étudierons successivement :

- l'action sur la tumeur et l'endomètre normal ;
- l'action sur la cytologie vaginale ;
- l'action en dehors de la sphère génitale .

A - ACTION AU NIVEAU DE LA TUMEUR - ETUDE DES BIOPSIES ET DES CULTURES D' ORGANE

Les études faites dans ce domaine montrent une certaine concordance dans les résultats : les P.S. ont un effet de différenciation sur la tumeur .

1 - Etudes in vivo, par biopsies ou curetages biopsiques

L'ensemble des résultats montre que sous traitement par un P.S. on observe au niveau du tissu néoplasique :

- des modifications de l'épithélium glandulaire :
 - . qui devient plus mince,
 - . tendant vers l'unistratification,
 - . qui se régularise,
 - . avec apparition de mucus dans les cellules, puis dans les lumières glandulaires .
- au niveau du chorion, on note :
 - . une hypertrophie
 - . entraînant une séparation plus nette des glandes qui perdent leur aspect "dos à dos" .
- Plus tardivement, on observe une atrophie et une nécrose, traduisant un phénomène d'échappement de l'épithélium .

BONTE et Coll. (-9-) constatent : "après avoir présenté des phénomènes de maturation sécrétoire ou de métaplasie, les éléments carcinomateux, présentent des phénomènes de dégénérescence, puis de nécrose : le stroma passe par la décidualisation pour aboutir à la fibrose" .

VARGA et HENRIKSEN (-132 à 135-) dans l'étude de 14 femmes traitées par P.S. notent des modifications histologiques dans 7 cas :

- réduction des formations papillaires,
- aspect plus ordonné et plus bénin des glandes,
- tendance à l'unistratification,
- distension des acini par la sécrétion,
- augmentation du matériel mucineux dans les cellules et dans les glandes,
- métaplasie malpighienne extensive .

Ils constatent également des modifications cytologiques :

- diminution du nombre des cellules tumorales,
- modifications nucléaires :
 - . perte de l'hyperchromie,
 - . accroissement de l'uniformité en volume et en forme,
 - . dispersion de la chromatine,
 - . réduction nette de l'activité mitotique ;
- augmentation du volume cytoplasmique, contrastant avec la réduction nucléaire ;
- le cytoplasme devient spumeux .

D'INCERTI-BONINI (-48-) publie des constatations analogues ; de même que SHERMAN (-108-), BERGSJO (-6-), GREENBLATT (-27-), HACKL (-37-), HRESHCHYSHYN et GRAHAM (-43-), HUDSON et STANFELD (-45-), KAISER (-52 à 54-), KISTNER et Coll. (-68-), SMITH (-113-) puis NORDQVIST (-94-). Ils notent la fréquence de l'oedème du stroma ou de la réaction déciduale.

G.J. STEINER et Coll. (-121-), R.W. KISTNER (-65-) étudient l'évolution de cancers in situ de l'endomètre, chez 8 femmes sous traitement par P.S., en pratiquant des curetages biopsiques répétés . Après un traitement bref, ils notent chez toutes les femmes une atrophie glandulaire avec décidualisation du chorion . Chez 4 patientes, persiste une hyperplasie glandulo-kystique résiduelle avec "drug-effect" . Une malade avait toujours un cancer in situ ; les 3 autres, une atrophie endométriale .

Pour JOLLES (-51-), les modifications du stroma peuvent jouer un très grand rôle en rendant les conditions de survie de la tumeur très difficiles .

SIRTORI (-110-) présente l'étude la plus détaillée par observation de biopsies au microscope électronique . Les P.S. entraînent :

- 1 - une dégénérescence des mitochondries qui perdent leurs crêtes et se fracturent ;
- 2 - l'apparition d'inclusions nucléaires, stigmates de souffrance cellulaire ;
- 3 - l'apparition de ségrégosomes ;
- 4 - l'ouverture des lysosomes, libérant dans la cellule leur matériel enzymatique ;
- 5 - d'autres modifications surviennent :
 - . le noyau devient plus petit et plus rond, avec disparition de ses prolongements amoeboïdes ;
 - . les concentrations d'ATP et de phosphatases alcalines diminuent alors que les phosphatases acides augmentent ;
- 6 - apparition de lymphocytes dans l'endomètre, avec parfois tendance blastique .

En conclusion, les P.S. entraînent "une véritable mort cellulaire" .

2 - Les cultures d'organe

V. Von HECKMANN (-39-) constate un arrêt de croissance en phase sécrétoire sur les cellules d'endomètre normal, et un effet cytotatique "encore plus évident" sur les cultures d'adénocarcinome, avec régression cellulaire puis nécrose (effet analogue à celui obtenu avec le Cyclophosphamide à doses toxiques) .

J. BONTE et Coll. (-10-12-) étudient l'action des oestrogènes qui entraînent une dédifférenciation avec tendance anaplasique, alors que l'action des P.S. se traduit par une différenciation marquée avec sécrétion . Pour eux, l'action de la Progestérone serait une neutralisation des effets d'une stimulation oestrogénique préexistante .

KOHORN et TCHAO (-73-) et S. NORDQVIST (-94-) notent l'effet cytostatique de la Progestérone sur les cultures de cancer de l'endomètre, ainsi que la transformation sécrétoire . Mais ils constatent que cette dernière se produit également dans les cultures témoin ; aussi ils concluent que le facteur le plus important pour évaluer la réponse d'un cancer au traitement progestatif reste l'effet sur la survie de la culture . NORDQVIST rapporte également un effet de potentialisation, de "mordançage" de l'action de la Progestérone par l'administration simultanée d'oestrogènes .

3 - Emploi des P.S. intra-cavitaires

TRUSKETT (-31-) rapporte une dégénérescence marquée avec nécrose hémorragique massive .

4 - Dans tous les cas : il est à noter que la réponse histologique de la tumeur au traitement par un P.S. peut être variable en différents points d'une même tumeur, et que des zones d'une tumeur sensible peuvent ne pas être modifiées par le traitement ou l'être de façon différente .

5 - Enfin, pour certains, il n'y a pas de modifications histologiques .

Ainsi J. BERTRAND (-8-), s'il constate une différenciation avec sécrétion au niveau de lésions pré-cancéreuses dysplasiques, ne note aucune modification histologique des cancers invasifs après deux mois de traitement par P.S. .

B - ETUDE DES FROTTIS VAGINAUX

Ici également, les études sont nombreuses .

1 - Rappel de l'action des progestatifs :

La Progestérone entraîne une intense desquamation vaginale, cause de la transformation du frottis atrophique (post-ménopausique) en frottis avec cellules intermédiaires et même superficielles .

Les P.S. dérivés de la 19-Nortestérone entraînent :

- chez la femme castrée : une réaction vaginale intense avec au frottis apparition de cellules intermédiaires, plissées, généralement isolées . Cette action ne se produit qu'avec des doses d'au moins 15 à 20 mg par jour . A très hautes doses, les frottis deviennent atrophiques.
- chez la femme encore réglée, l'effet varie selon la chronologie du cycle : diminution importante des indices acidophile et caryopycnotique ; action lutéale typique si les oestrogènes sont suffisants .

2 - Dans le cancer de l'endomètre

Dans la majorité des cas, les frottis :

- restent inchangés,
- ou prennent le type lutéal avec cellules naviculaires et aspect pseudo-gravidique .

Parfois l'aspect pris est celui d'un frottis oestrogénique .

En fait, il existe surtout une dissociation entre les réponses de l'endomètre et de la muqueuse vaginale . Aussi ne peut-on employer la cytologie vaginale comme test d'efficacité du traitement par P.S.

GRAHAM et Coll. (-26-) étudient deux séries de 32 malades, chacune, traitées par P.S. ou androgènes pour adénocarcinome étendu ou métastatique . Ils étudient la cytologie vaginale et concluent : "il n'existe pas de corrélation entre le temps de survie et les modifications

cellulaires, et si l'action bénéfique observée est une action directe sur la cellule, elle ne se reflète pas dans la cytologie vaginale" .

Cependant, il semble qu'un frottis atrophique après un mois de traitement chez une femme à frottis antérieurement oestrogénique, laisse augurer d'une réponse favorable au P.S. (M. LUZUY -79-) .

Certains auteurs ont observé la disparition des cellules néoplasiques sur les frottis : ANDERSON (-2-3-), KENNEDY (-64-), SMITH et Coll. (-113-), AUBENY et Coll.(-4-).

C - ACTION DES P.S. EN DEHORS DE LA SPHERE GENITALE

Les traitements par les P.S. aux doses employées en cancérologie ont un certain nombre d'effets généraux, métaboliques et biologiques, les uns bénéfiques, les autres nuisibles .

1 - Action sur la glycémie

Si la glycémie à jeun n'est pas modifiée par le traitement, il existe une modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée : allongement de la durée de l'hyperglycémie, alors que la flèche est peu augmentée (J. BERTRAND -8-) .

Mais la tolérance au glucose diminue avec l'âge, et les femmes ayant un cancer de l'endomètre sont généralement âgées .

D'autre part, l'association du cancer de l'endomètre avec le diabète ou un état pré-diabétique est fréquents . Cependant, pour DUNN et Coll.(-20-), il n'y a pas plus d'anomalies de la tolérance du glucose chez les femmes ayant un cancer de l'endomètre que chez les témoins .

2 - Bilirubine

Elle s'élève dans un tiers des cas : 3 cas sur 8 dans la statistique de J. BERTRAND (-8-) avec élévation de la bilirubine directe .

3 - Enzymes sériques

Les phosphatases alcalines sont élevées pour certains auteurs, mais pour WIDHOLM et TARJANNE (-143-) les phosphatases alcalines sont élevées en dehors de toute thérapeutique chez les femmes ayant un cancer de l'endomètre .

Les transaminases sont fréquemment élevées : les SGPT dans la majorité des cas, les SGOT dans la moitié (J. BERTRAND -8-) .

4 - Action sur la coagulation

Si certains auteurs rapportent des accidents thrombo-emboliques (Cf. Sixième Partie), la plupart en mentionne l'absence .

Les taux de prothrombine reste normal, de même que les temps de saignement et de coagulation .

Le thrombo-élastogramme montre une légère augmentation de la constante k, dans la moitié des cas, alors que r et Am ne sont pas modifiées (J. BERTRAND -8-) .

L. DALLAVALLE, G. ZINELLI et D. DEBIASI en employant la Progestérone à hautes doses pendant 5 jours, chez 10 femmes ménopausées, notent une nette diminution de l'activité fibrinolytique (Ref. J. BERTRAND -8-) .

5 - Action sur les constantes hématologiques

On note le plus souvent un gain :

- des hématies,
- des plaquettes,
- des globules blancs, de façon plus difficile à apprécier .

6 - Action sur l'ionogramme sanguin

Le calcium ne semble pas modifié .

Les protides ont tendance à l'élévation, peut-être par le fait de l'augmentation de l'anabolisme protidique .

La réserve alcaline aurait tendance à diminuer .

Le sodium et le potassium sanguins ne varient pas ; par contre le rapport Na/K urinaire augmente nettement par rapport aux valeurs moyennes des témoins : traduction d'un effet anti-aldostérone ?

L'effet anti-aldostérone de la Progestérone est noté par J.S. JENKINS (-50-) qui étudie son action dans le traitement des ascites cycliques .

B. JOLLES (-51-) étudie les effets des progestatifs sur le sodium et le potassium :

- la Progestérone est un anti-aldostérone ;
- de même que le caproate de 17-Hydroxyprogestérone ;
- la Noréthindrone :
 - . n'a pas d'effet hydro-électrolytique (d'après LORRAINE) .
 - . entraîne une légère rétention d'eau (d'après JENKINS) .

7 - Action sur la tension artérielle

La maximale est fréquemment augmentée ; la minimale plus rarement .

8 - Action sur la température centrale

Elle s'élève de 3 à 6/10° de degré °C .

9 - Action sur le poids

Dans la plupart des cas, il existe un gain de poids indiscutable .

Rapide et net, il coïncide avec la reprise de l'appétit et la stimulation du psychisme .

Il est dû en partie à la stimulation de l'anabolisme protidique, le rôle de la rétention hydro-saline étant improbable .

10 - Action sur le système nerveux central

Les P.S. exercent un effet psychotonique indéniable, parfois spectaculaire, avec une note euphorisante plus ou moins accentuée .

11 - Actions hormonales

Les P.S. suppriment le pic de LH pré-ovulatoire chez la femme en période d'activité génitale ; à hautes doses ils dépriment la sécrétion de FSH .

Le Prégnandiol urinaire est diminué pour la plupart des auteurs ; pour THEVENET (cité par CERBONNET -15-) il n'est pas modifié ; alors que dans l'étude de J. BERTRAND (-8-) il est paradoxalement élevé lors du traitement .

Les phénolstéroïdes totaux sont modifiés de façon variable, en plus ou en moins .

Les 17-cétostéroïdes sont diminués, proches de leur limite inférieure normale ; les 17-hydroxystéroïdes sont plus faiblement diminués .

CINQUIEME PARTIE

RESULTATS DE L' EMPLOI DES P.S.

DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L' ENDOMETRE

ETUDE CRITIQUE DES FACTEURS INTERVENANT SUR LA SENSIBILITE

DE LA TUMEUR AU TRAITEMENT PROGESTATIF

Dans la plupart des cas, le traitement par P.S. a été employé dans le traitement de cancers étendus, métastatiques ou récidivants de l'endomètre . Plus rarement, les P.S. ont été donnés dans les cancers non traités auparavant .

Sous traitement, on observe un certain nombre d'améliorations plus ou moins marquées . BRIGGS, CALDWELL et PRITCHFORD dans le "Lancet" de juillet 1967 relatent en considérant l'ensemble des publications parues à ce jour, un pourcentage d'amélioration objectives de 31 % des cancers de l'endomètre (256 rémissions objectives sur 882 cancers de l'endomètre) . Les améliorations subjectives se voient dans environ 70 à 75 % des cas traités .

A - ETUDES FAITES

KELLEY en 1951 (-59-) rapporte 3 cas d'adénocarcinome avancé

de l'endomètre avec métastases pulmonaires . Il administre 200 mg de Progestérone chaque jour . Chez une des patientes, il constate une régression radiologique des métastases .

THISEN en 1952 (-129-) décrit la disparition complète d'un adénocarcinome inopérable de l'endomètre, après castration chirurgicale (l'un des ovaires présentait un carcinome) et traitement avec 600 à 800 mg de Progestérone par mois pendant 6 mois .

En 1961, KELLEY et BAKER publient leur rapport princeps (-61-) ils présentent 21 cas de cancers étendus ou récidivants . Ils emploient la Progestérone et le caproate d'Hydroxyprogestérone à des doses variant de 150 à 1000 mg par semaine . Une réponse objective est constatée chez 6 patientes pendant une durée de 9 mois à 4 ans et demi . Dans un rapport suivant(-62-) la statistique est encore élargie : une réponse favorable est notée dans 32 % des cas ; la durée variant de 1 mois à 9 ans .

KOTTMEIER en 1962 (-74-) constate une régression objective des métastases pulmonaires chez 8 femmes sur 10 recevant 25 mg de Progestérone par jour ; avec une durée de réponse variant de 2 à 9 ans . L'auteur insiste sur l'importance d'un traitement continu, car une progression rapide des lésions a été constatée chez 3 malades ayant interrompu leur traitement .

Les premiers en France, AUBENY et MONSAIGEON (-4-) rapportent un cas de récurrence vaginale ayant régressé sous traitement par P.S., permettant l'intervention . L'étude histologique de la pièce opératoire montre un aspect évoquant une endométriose sur cicatrice . Dans un second rapport (-85-), les mêmes auteurs relatent la régression objective de 2 autres cas de cancer récidivant et métastasé ; ils étudient également 7 tumeurs primitives non traitées préalablement, avec une réponse seulement dans un cas .

KAISER (-53-), KISTNER et Coll. (-68-), VARGA et HENRIKSEN (-132 à 135-), étudient également l'effet des P.S. sur les tumeurs primitives non traitées .

A la suite de ces rapports initiaux, de nombreuses publications portent sur l'emploi des P.S. dans le traitement des cancers étendus ou récidivants de l'endomètre : ANDERSON (-1-2-), GERGSO (-6-), BONTE et Coll. (-9-10-), FRICK (-22-), HRESHCHYSHYN et Coll (-42-43-), HUDSON et STANFELD (-45-), JOLLES (-51-), KAISER (-52-53-), KENNEDY (-63-64-), KISTNER et Coll. (-66-68 à 70-), LIGGINS (-77-), LUZUY(-79-) MARTINEZ-GAVIER et Coll. (-80-), MHETA et SHROFF (-83-), MULLER et Coll. (-86 à 88-), MUSSEY et MALKASIAN (-89-), NILSEN (-90-91-), PHILIPS (-99-), PUCKET et MERILL (-100-), SERMENT et Coll.(-106-), SHERMAN (-108-) SKOV-JENSEN et LASS (-111-), SLOT (-112-), SMITH et Coll. (-113-), SONKIN et COUDEYRAS (-114-115-), SOUTOUL et Coll. (-116 à 119-), SYKES (-124-), WATERMAN et BENSON (-141), WENTZ (-142-), WOLFF et JURET (-144-).

Les résultats sont rapportés dans le tableau I.

B- ADMINISTRATION LOCALE ET P.S. INTRA-CAVITAIRES

TRUSKETT (-131-) injecte 30 mg de diacétate d'éthylnodiol dans la cavité, puis 10 mg par jour pendant 6 jours, chez deux patientes avec cancer de l'endomètre . A l'hystérectomie "la totalité de la lumière utérine est ulcérée avec un exsudat nécrotique en surface" .

WENTZ (-142-) traite 4 patientes et ne retrouve pas de cellules tumorales dans la pièce opératoire chez 3 d'entre elles .

STEINER et Coll.(-121-) emploient la Médroxy-progestérone chez une patiente porteuse d'une hyperplasie glandulaire ; à l'examen histologique de la pièce opératoire, l'endomètre montre une atrophie glandulaire marquée avec décidualisation du stroma .

COX et KIRKLAND (-16-) obtiennent également des effets marqués, ainsi que KISTNER et Coll. (-68-).

SMITH et Coll. (-113-) injectent directement de la Médroxy-

progestérone dans le lit tumoral d'une métastase périnéale, qui disparaît, alors que la tumeur primitive ne répond pas au traitement .

A l'opposé VARGA et HENRIKSEN (-134-) ne semblent pas trouver d'avantages à l'administration intra-péritonéale, intra-cavitaire ou intra-tumorale, car la substance passerait rapidement dans la circulation générale . Affirmation contredite par l'expérience de HOHN (1954) sur le macaque rhésus : après avoir séparé l'utérus en deux cavités par une ligature, l'injection d'un P.S. dans une seule cavité entraîne des modifications de l'endomètre de cette seule cavité .

C - NATURE DES REGRESSIONS OBSERVEES

Nous l'avons déjà dit, elles peuvent être objectives, subjectives, ou les deux à la fois .

Cf. Tableau I.

1 - Régressions subjectives

Elles touchent la majorité des patientes : 50 à 70 %, selon les rapports .

Les malades se "sentent mieux", leur appétit s'améliore ; beaucoup reprennent leur poids antérieur . Les leucorrhées et les métrorragies diminuent ou disparaissent ; de même que les douleurs . VARGA et HENRIKSEN ()134-) rapportent que 48 % des patientes de leur étude ont diminué spontanément les doses d'antalgiques majeurs qu'elles prenaient ; deux les ayant même complètement supprimés .

On a rapporté également une amélioration des constantes hématologiques, ainsi qu'un effet euphorisant . L'assèchement d'ascites ou d'épanchements pleuraux a été signalé .

TABLEAU I

AUTEURS	Régressions objectives		Améliorations subjectives	Nature des régressions	Nombre total de cas
	Nb.	%			
ANDERSON	8	40 %	8	clinique	20
AUBENY & C.	3	-	3	clinique histologique radiologique	3
BONTE & C.	8	30 %		clinique	26
BRIGGS	40	38 %		clinique	103
COUDEYRAS	6	54,5 %		clinique	11
CURCHOD	2	-		radiologique	2
FRICK	4	18,1 %		clinique	22
HRESCHYSHYN	17	20 %		clinique	80
JOLLES	10	37 %	25	clinique	27
KELLEY & C.	6 56	28,5 % 34 %	21	radiologique clinique	21 165
KENNEDY & C.	19	25 %	23	radiologique clinique	75
KISTNER & C.	7 58	58,3 % 32,4 %	11	clinique radiologique	12 176
NILSEN	13	24,5 %			57
LUZUY	2	-	2	radiol. clin.	2
MULLER	2	-	2	clin. radiol.	2
MUSSEY & C.	5	25 %	9	clinique	20
KOTTMEIER	4	36,2 %	8	clin. radiol.	11
PECK & C.	8	34,7 %		radiol. clin.	23
SERMENT	2 5	15,4 % 27,7 %	11 14	clinique histologique	13 18
SHERMAN & C.	19	39,5 %	29	clin. radiol. histologique	48
SMITH & C.	17	40 %	30	clin. radiol. histologique	42
SONKIN & C.	7	46,6 %	11	clinique	15
SOUTOUL & C.	2	50 %	2	radiol. clin.	4
SYKES	6	60 %		clinique	10
VARGA & C.	15	40,5 %		histologique	37
WATERMANN & C.	6	37,5 %	14	clin. radiol.	16
WOLFF & JURET	3	20 %	5	clin. radiol.	16

A noter que si l'amélioration subjective ne s'accompagne pas toujours d'une régression objective, l'inverse est exact également .
Ainsi environ 75 % des femmes traitées sont améliorées .

2 - Régressions objectives

A l'opposé des améliorations subjectives, elles sont mesurables :

- cliniquement,
- radiologiquement,
- histologiquement .

a - Cliniquement

Les critères varient avec les auteurs ; ils sont plus ou moins sévères :

- réduction de moitié d'une masse pelvienne ou abdominale ,
- souplesse retrouvée des tissus,
- disparition du bourgeon vaginal,
- disparition d'une adénopathie,
- régression d'une hépatomégalie .

Pour VARGA et HENRIKSEN (-132-) qui n'obtiennent aucune amélioration objective lors de leur PREMIER RAPPORT, "l'effet diurétique et l'action anti-inflammatoire" des progestatifs peuvent être à l'origine de la diminution de la taille de masses pelviennes ou abdominales, ainsi que de l'assèchement d'épanchements séreux .

b - Radiologiquement

Régressions appréciées sur :

- diminution ou disparition d'images de métastases pulmonaires,

- plus rarement diminution de masses pelviennes objectivées à l'urographie ou à la lymphographie,
- recalcifications d'images osseuses .

KENNEDY (-63-64-), KISTNER et Coll. (-66-68-70-71-), ANDERSON (-1-2-) et d'autres auteurs ont constaté la régression d'images de métastases pulmonaires . KOTTMEIER et Coll. (-74-) rapportent que sur 8 métastases pulmonaires de leur série, 4 ont régressé radiologiquement et 4 ont disparu complètement . Les 4 métastases non complètement nettoyées ont été biopsiées : du tissu néoplasique n'est retrouvé que dans 2 cas .

Pour KENNEDY (-63-), la sensibilité des métastases pulmonaires aux P.S. serait due à leur riche vascularisation, et d'autre part que ce sont les cancers endométriaux les plus lentement évolutifs qui font le plus volontiers des métastases pulmonaires .

MONSAINGEON et AUBENY (-85-), M. LUZUY (-79-) rapportent la régression ou même la disparition de métastases osseuses .

SHERMAN (-109-) relate 3 observations de régression de masses pelviennes objectivées par l'urographie ou par la lymphographie ; mais dans ce cas, on peut objecter que les régressions constatées sont en fait dues à la diminution des réactions inflammatoires péri-tumorales ou ganglionnaires .

c - Histologiquement

Nous avons déjà vu au cours de la Troisième Partie l'effet du traitement par les P.S. sur la cytologie vaginale et sur l'histologie de la tumeur .

Le traitement agit surtout sur les adénocarcinomes bien dif-

férenciés . On constate une différenciation sécrétoire des glandes avec oedème et décidualisation du chorion, puis une atrophie suivie enfin d'une nécrose .

Une réponse histologique objective est constatée dans environ 35 % des cas ; mais elle est parfois dissociée de la réponse clinique .

d - Radio-sensibilisation

VARGA et HENRIKSEN (-135-), BONTE et Coll. (-11-), KISTNER (-70-) pensent que le traitement par les P.S. entraîne une radio-sensibilisation des lésions tant vis-à-vis de la curiethérapie que de l'irradiation externe . P. CAPPELAIRE (-14-) note également une radio-sensibilisation .

e - Chimio-sensibilisation

Pour PECK et Coll. (-97-) en l'absence de réponse au traitement progestatif après 3 mois, on obtiendrait encore 30 % de résultats par l'administration de cyclophosphamide, dont les effets seraient alors potentialisés par l'administration préalable d'un P.S. .

D - TEMPS DE SURVIE DES REGRESSIONS OBJECTIVES

Les résultats sont résumés dans le tableau II .

La durée de l'espérance de survie est difficile à apprécier .

TABLEAU II

Temps de survie des régressions objectives :

AUTEURS	Nombre de régressions objectives	Temps de survie à partir du début du P.S.
KENNEDY	19	6 à 77 mois
KISTNER	5	9 à 33 mois
KOTTMEIER	8	24 mois
KELLEY & BAKER	7	9 à 54 mois
GRAHAM	7	12 mois
MULLER & Coll.	2	12 mois
PHILLIPS	3	7 à 22 mois
JOLLES	10	1 à 3,5 mois
SHERMAN	11	3 à 72 mois
SMITH	8	4 à 42 mois
BONTE & Coll.	8	2 à 20 mois
MUSSEY & Coll.	5	3 à 36 mois

En tout cas, KELLEY et BAKER (-62-) et KOTTMEIER (-74-) rapportent chacun une survie de 9 ans après le début du traitement hormonal .

Dans la plupart des publications, la survie est comprise entre 2 mois et 3 ans et plus .

KENNEDY (-64-) note une moyenne de survie de 33,7 mois chez 19 femmes sensibles au traitement, alors que sur les 56 femmes non sensibles, la moyenne de survie n'est que de 5,6 mois .

SONKIN et COUDEYRAS (-114-), dans l'étude de 25 cancers génitaux étendus, relatent chez 4 femmes "condamnées à court terme" une rémission confortable pendant 2 à 5 mois .

Le problème de la durée de la survie fait évoquer celui de la latence du traitement : combien de temps doit-on poursuivre un traitement inefficace avant de l'abandonner ?

Pour la plupart des auteurs l'action subjective, quand elle se produit, précède la réponse objective, celle-ci apparaissant après un ou deux mois de traitement si elle doit apparaître : ANDERSON (-1 à 3-) BERGSJÖ (-6-), MULLER (-87-), PHILIPS (-99-) ; au plus tard au troisième mois pour MUSSEY et MALKASIAN (-89-) . La durée de cette latence clinique concorde avec la durée de la latence histologique : 4 à 8 semaines en moyenne, 12 pour MUSSEY et MALKASIAN (-89-) .

E - RELATIONS ENTRE LA REPOSE AU TRAITEMENT PROGESTATIF ET LES CARACTERES DE LA TUMEUR

1 - Type évolutif du cancer

Il est apprécié par l'étude du temps écoulé entre le premier

symptôme et le diagnostic des lésions, puis entre le premier traitement et la récurrence .

a - Temps entre le premier symptôme et le diagnostic

Il varie grandement avec l'inconfort ressenti par la malade, également avec la personnalité de cette dernière . De plus, la date du premier symptôme est difficile à préciser .

KENNEDY (-63-) suggère l'existence de deux groupes différents de cancers de l'endomètre :

- l'un sensible aux P.S., de croissance lente et prolongée ;
- l'autre résistant, de croissance rapide .

Ainsi, il rapporte sur 75 adénocarcinomes de l'endomètre :

- . pour 19 régressions objectives, le temps moyen écoulé entre le premier symptôme et le diagnostic est de 15,2 mois ;
- . alors que pour 56 cancers résistants, il n'est que de 7,7 mois; mais la différence n'est pas significative KENNEDY (-64-) .

SMITH et Coll. (-113-) obtiennent des résultats semblables :

- 17 cas sensibles avec temps moyen de 17,4 mois,
- 28 cancers résistants avec temps moyen de 7,5 mois .

Des opinions semblables à celles de KENNEDY ont été exprimées par KELLEY et BAKER (-59-), SYKES (-124-), WOLFF et JURET (-144-).

A l'opposé : KISTNER et Coll. (-68-), MUSSEY et MALKASIAN (-89-); PUCKETT et MERRIL (-100-) ne retrouvent pas une différence semblable .

b - Temps entre le premier traitement et la récurrence

Cf. Tableau III.

Le temps écoulé avant la récurrence est plus élevé chez les femmes ayant répondu au traitement .

Pour KENNEDY (-64-), SMITH et Coll. (-113-) la différence n'est pas significative ; mais KENNEDY pense au contraire de SMITH , que les cancers évoluant lentement sont plus sensibles aux P.S.

MUSSEY et MALKASIAN (-89-) pensent que le potentiel évolutif de la tumeur ne joue aucun rôle sur la sensibilité à l'hormonothérapie .

2 - Relations entre la réponse aux P.S. et la localisation des lésions

Cf. Tableau IV.

De l'avis de la plupart des auteurs, les métastases pulmonaires surtout, et osseuses également, sont celles qui répondent le mieux aux P.S. : FRICK (-22-), KELLEY et BAKER (-61-62-), KENNEDY (-63-64-), KOTTMEIER (-74-), SYKES (-124-).

Pour KENNEDY (-64-), la plus grande sensibilité des lésions pulmonaires serait due à leur riche vascularisation .

ANDERSON (-1-) pense que les récurrences vaginales sont plus favorablement influencées que les métastases pulmonaires .

MUSSEY et MALKASIAN (-89-) notent dans leur série 5 régressions de métastases pulmonaires sur 16, et 11 régressions sur 32 récurrences pelviennes ou vaginales et concluent qu'il n'y a pas de différence de sensibilité .

TABLEAU III

Temps écoulé entre le premier traitement et la récurrence

AUTEURS	Temps moyen entre le 1er trait. et la 1ère récurrence (mois)		Nombre de cas	
	Réponse favorable	Résistance	Favorable	Total
CURCHOD	16	?	5	10
KELLEY & Coll.	29,3	23,6	6	21
KENNEDY	33,4	30,2	13	59
MUSSEY & Coll.	48	28,3	5	16
PHILLIPS	27	?	2	2
SMITH & Coll.	16,4	15,4	17	45
VARGA & Coll.	49,6	16	5	21

TABLEAU IV

Réponses en fonction de la localisation

(nombre de réponses/nombres de cas)

AUTEURS	vagi- nales	pel- viennes	abdomi- nales	pulmo- naires	os- seuses	gan- glion.	hépa- tiques	cuta- nées
ANDERSON	5/12	0/3	0/3	2/5	1/1	1/6	0/1	-
BERGSJU	-	-	-	6/13	-	-	-	-
FRICK	1/3	0/12	0/12	3/8	-	-	-	-
KELLEY	1/16	0/7	1/3	5/12	0/2	-	-	-
KENNEDY	12/54		3/23	13/37	-	-	-	-
KISTNER	27/68		10/37	28/75	9/22	-	-	-
KNEALE	5/9	1/9	1/7	4/8	1/1	3/3	-	2/2
KOTTMEIER	-	-	-	4/10	-	-	-	-
MUSSEY	5/7	6/11	0/2	2/5	0/1	0/1	-	1/1
SHERMAN	-	2/6	1/1	4/6	-	-	-	-
SMITH	11/32			5/16	-	8/13	-	-
WOLFF	2/11	1/11	0/1	0/4	0/1	-	-	-
AUBENY & C.	1/1	1/1	-	-	1/1	-	-	céré- brales
CURCHOD	-	-	-	2/2	-	-	-	
BONTE & C.	7/12	6/17	1/3	1/1	2/7	2/4	0/4	0/1
SOUTOUL & C.	1/1	-	-	-	-	-	0/1	1/1
LUZUY	-	-	1/1	-	1/1	-	-	-
PECK & C.	6/19		-	2/7	0/1	-	-	-
HRESHCHYSHYN	7/26			8/37				-

Habituellement sont considérées dans l'ordre de sensibilité décroissante aux P.S., les localisations :

- métastases pulmonaires,
- récidives vaginales,
- envahissements pelviens,
- envahissements péritonéaux,
- métastases osseuses,
- métastases hépatiques,
- métastases cérébrales,
- adénopathies,
- métastases cutanées .

3 - Rôle de l'histologie de la tumeur

Cf. Tableau V.

BONTE et Coll. (-9-12-), ANDERSON (-1 à 3-), KISTNER (-68-70-71-) rapportent que les tumeurs les mieux différenciées répondent plus favorablement aux P.S.

Par contre, SMITH et Coll. (-113-), MUSSEY et MALKASIAN (-89-) pensent que le degré de différenciation n'a pas d'influence sur la sensibilité de la tumeur .

Mais en général les tumeurs les mieux différenciées sont celles qui évoluent le plus lentement ; on retrouve ici les constatations de KENNEDY .

TABLEAU V

Réponse en fonction de la différenciation histologique :
(Nombre de régressions objectives/nombre total).

AUTEURS	Bien différencié	Moyennement	Indifférencié
ANDERSON	5/6	2/4	1/10
BONTE & C.	6/15	-	2/11
CURCHOD	2/2	-	-
JOLLES	4/5	-	1/3
MUSSEY & C.	1/2	4/7	0/3
PHILLIPS	3/3	-	-
SMITH & C.	3/13	5/9	4/9
PECK & C.	8/16	-	0/7
KNEALE	6/12	3/9	-

F - RELATIONS ENTRE LA REPONSE AUX P.S. ET LE BIOTYPE DE LA MALADE

1 - Age de la patiente lors de la survenue du cancer

Cf. Tableau VI.

BONTE et Coll. (-9-12-13-), CURCHOD (-17-) pensent que l'âge de découverte des lésions n'a pas d'influence prépondérante . De même que BERGSJÖ (-6-), KENNEDY (-63-), MUSSEY et MALKASIAN (-89-).

A l'opposé : SMITH et Coll. (-113-) pensent que les femmes jeunes réagissent mieux au traitement par P.S. :

- 4 femmes de moins de 50 ans sur 5 montrent une régression tumorale,

- alors que seulement une sur 7 des plus de 70 ans ;

les âges moyens étant de 57,4 ans chez les femmes sensibles et de 63,7 ans chez les non sensibles .

2 - Age de la ménopause

Pour SMITH et Coll. (-113-) qui étudient 48 femmes, l'âge moyen de la ménopause est de 46,1 ans chez les patientes sensibles au traitement et de 48,9 ans chez celles qui sont résistantes ; la différence n'est pas significative .

MUSSEY et MALKASIAN (-89-) obtiennent des résultats semblables .

3 - La race et la parité

n'entraînent pas de réponse différente : SMITH et Coll. (-113-), MUSSEY et MALKASIAN (-89-).

TABLEAU VI

Age des patientes

AUTEURS	Nb de cas	Nb de régressions objectives	Age moyen (ans)	
			malades sensibles	malades résistantes
ANDERSON	20	6	65,5	62,3
BERGSJO ^{..}	16	4	67	61
JOLLES	8	4	54	63,7
KELLEY	21	6	62,6	58,4
MUSSEY	16	5	64,2	62,9
SMITH & C.	49	19	57,4	63,7

4 - Etats morbides associés

KENNEDY (-63-) décrit chez les femmes atteintes d'adénocarcinome de l'endomètre, un dérèglement hormonal général comportant : un diabète, une hypertension artérielle, une obésité, souvent des troubles de la fertilité, une hyperoestrogénie et fréquemment des troubles thyroïdiens .

SMITH et Coll. (-113-) dans leur série de patientes ayant un adénocarcinome du corps, constatent :

- sur 26 obèses : 11 présentent une régression ;
- sur 25 hypertendues : 8 régressions ;
- sur 7 diabétiques : 4 régressions .

BONTE et Coll. (-12-) étudient 26 patientes avec un cancer de l'endomètre ; ils obtiennent :

- . 4 régressions chez 7 diabétiques ;
- . et seulement 4 régressions chez 19 non diabétiques .

Ils concluent à l'action possible du diabète sur la sensibilité aux P.S.

G - ROLE DU TRAITEMENT ANTERIEUR

Cf. Tableau VII.

Les avis sont partagés.

Pour KENNEDY (-63-), l'irradiation préalable diminue la vascularisation des lésions ce qui expliquerait la moins grande sensibilité aux P.S. des récidives locales comparées aux métastases pulmonaires .

BERGSJÖ (-6-) pense la même chose .

Au contraire, MUSSEY et MALKASIAN (-89-) constatent autant de régressions de masses pelviennes antérieurement irradiées que de

TABLEAU VII

Traitement antérieur :

(nombre de régressions objectives/nombre de cas)

AUTEURS	Régressions objectives	Radioth.	Chirurg.	Chirurg. + Radioth.	Chimiot.	Pas de traite- ment
ANDERSON	8/20	4/5	0/2	4/11	-	0/2
BERGSJO	4/18	1/4	0/1	3/11	-	-
JOLLES	8/17	1/6	1/1	5/8	-	1/2
KELLEY	6/21	1/4	0/2	5/15	-	-
MUSSEY	5/20	-	1/1	4/18	0/1	-
PHILLIPS	3/3	1/1	2/2	-	-	-
SMITH	17/45	3/11	4/9	7/23	-	2/2
WOLFF	3/16	1/6	2/8	0/2	-	-

régressions de métastases pulmonaires, et ils nient l'influence défavorable de l'irradiation .

Rappelons que BONTE et Coll. (-11-), KISTNER (-70-), VARGA et HENRIKSEN (-135-), CAPPELAIRE (-14-) estiment que le traitement par P.S. peut entraîner une radio-sensibilisation des lésions .

SIXIEME PARTIE : MODALITES DU TRAITEMENT PAR LES P.S.

A - P.S. EMPLOYES - DOSES

La Progestérone en suspension aqueuse ou en suspension huileuse a été, et est encore employée (KOTTMEIER -74-, BERGSJÖ -6-) .

Les P.S. les plus employés (Cf. Tableau VIII) sont des dérivés de l'Hydroxyprogestérone :

- caproate de 17-Hydroxyprogestérone :

voie intra-musculaire,

doses de 250 à 5 000 mg par semaine,

2 à 5 fois plus actif que la Progestérone (SYKES -124-),

c'est le P.S. le plus employé des auteurs Anglo-Saxons.

- vient ensuite l'acétate de Médroxyprogestérone :

per os ou intra-musculaire,

doses de 100 à 800 mg par jour per os,

300 à 3 000 mg par semaine en I.M.,

4 à 5 fois plus actif que le caproate d'Hydroxyprogestérone pour SYKES (-124-).

Les autres P.S. sont employés moins fréquemment :

. caproate de Gestonorone (19-Nor-17- -Hydroxyprogestérone):

200 à 400 mg par semaine,

voie intra-musculaire,

25 fois plus actif que le caproate d'Hydroxyprogestérone aux mêmes doses,

TABLEAU VIII

Progestatifs employés

AUTEURS	Progestatifs	Doses (mg/semaine)	Voie
KOTTMEIER	Progestérone	25 mg/jour	IM
FRICK	Caproate d'Hydroxy- progestérone	1500 à 2000	IM
JOLLES	"	250	IM
HRESHCHYSHYN	"	1000	IM
KELLEY	"	150 à 1000	IM
KENNEDY	"	750 à 3000	IM
KISTNER	"	3000 à 5000	IM
MUSSEY	"	500 à 1000	IM
SHERMAN	"	750 mg/jour 5 jour par semaine	IM
SYKES	"	2000 à 5000	IM
VARGA	"	500 à 2500	IM
WOLFF	"	750 à 1000	IM
ANDERSON	Acétate de Médroxy progestérone	300	per os
BONTE	"	500 à 1000	IM
KISTNER	"	1000 à 3000	IM
PECK	"	1000	IM
SERMENT	"	400 à 800	IM
SMITH	"	100 à 200	IM
SYKES	"	200 à 800	IM
SONKIN	Noréthindrone	80 à 120 mg/jour	per os
SOUTOUL	Diacétate d'Ethinodiol	75 à 100 mg/jour	per os
COX	"	"	per os
MULLER	Acétate de chlormadinone	100 mg/ jour	per os
CURCHOD	Lynoestrénol	30 à 40 mg/jour	per os
WATERMAN	Médrogestérone	40 à 1000 mg/jour	per os
KENNEDY	Acétophénide de dihydroprogestérone	900	IM

KAISER (-54-), BERGSJÖ (-6-), THIERRY et WILLIGHAGEN (-127-)

. acétate de Mélengestérol :

40 mg par jour per os,
ou administration mensuelle intra-musculaire ,
LIGGINS (-78-), PHILIPS (-99-)

. Diméthistérone :

WENTZ (-142-)

. Médrogestérone :

PUCKETT et MERRIL (-100-), WATERMAN et BENSON (-141-)

. acétophénide de Déhydroprogestérone :

900 mg par semaine en intra-musculaire,
KENNEDY (-64-)

. Noréthindrone :

80 à 120 mg par semaine per os,
SONKIN et COUDEYRAS (-114-115-)

. acétate de Noréthindrone :

per os, 60 mg par jour environ

. diacétate d'Ethynodiol :

100 mg par jour en attaque puis 50 mg/j., per os,
SOUTOUL et Coll. (-116 à 119-)

. Méthyl-Lynoestrénol :

10 mg par jour per os
RAURAMO, GRONROOS et KIVIKOSKI (-101-)

. acétate de Chlormadinone :

100 mg par jour per os,
MULLER et Coll. (-87-88-)

. 19-Nortestostérone :

40 à 50 mg par jour .

Les résultats obtenus avec les différents P.S. sont sensiblement identiques .

Des associations oestro-progestatives ont été employées :

- STOLL (-122-), SHERMAN (-108-) emploient l'association : Noréthynodrel et 3-méthyl-éther de l'Ethinyl-oestradiol .

- MARTINEZ-GAVIER et Coll. ()80-) emploient de l'Oestriol, à la dose de 1 mg par jour, dans le but de potentialiser les effets du P.S.

- Rappelons l'effet de "mordançage" observé en culture, par NORDQVIST (-94-).

Par voie locale :

- STEINER et Coll. (-121-) emploient la Médroxyprogestérone : 900 mg par jour, pendant trois mois ;

. TRUSKETT (-131-) : le diacétate d'Ethinodiol : 30 mg le premier jour, puis 10 mg/j. pendant 6 jours ;

. WENTZ (-142-) utilise le Diméthistérone.

En intra-tumorale, SMITH et Coll. (-113-) emploient la Médroxyprogestérone .

B - CONDUITE DU TRAITEMENT PROGESTATIF

Le traitement par les P.S. ne doit pas se substituer au traitement conventionnel (en particulier à la chirurgie) lorsque celui-ci est possible . Par contre, rien n'empêche d'associer les P.S. au traitement conventionnel des cancers du corps de l'utérus .

Le traitement progestatif doit être débuté à des doses importantes, qui seront poursuivies pendant plusieurs mois .

En l'absence d'améliorations, il est licite de stopper le traitement au bout de 2 mois ; 3 mois pour MUSSEY et MALKASIAN (-89-) . Un autre P.S. peut alors être essayé .

En cas d'amélioration, au bout d'au moins deux mois de traitement, les doses pourront être réduites et maintenues au minimum nécessaire .

Le traitement progestatif ne doit pas être interrompu sous peine d'observer une rechute ou même une aggravation des lésions .

Pour SHERMAN (-108-), l'adjonction d'une faible dose d'oestrogènes au P.S. entraîne une augmentation de 20 % des régressions objectives, en cas de cancer résistant au P.S. employé seul .

Donc, les indications du traitement des cancers de l'endomètre par les P.S. sont :

- les contre-indications ou l'échec du traitement classique ;
- l'extension des lésions ;
- l'emploi comme traitement complémentaire ou en traitement d'entretien ;
- enfin, pour certains, comme préparation à la chirurgie ou à l'irradiation .

SEPTIEME PARTIE : TOLERANCE , INCIDENTS , ACCIDENTS .

CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR LES P.S.

La grande majorité des auteurs s'accordent sur l'excellente tolérance du traitement par les P.S. à hautes doses .

Cependant, un certain nombre d'observations font état d'incidents ou d'accidents le plus souvent mineurs .

SONKIN et COUDEYRAS (-114-) font état de troubles digestifs chez une malade ; d'une interruption temporaire du traitement pour troubles phlébitiques chez une autre malade ; d'une réaction locale congestive et fugace assez constante .

Ils rapportent également (cités par CERBONNET -15-) chez une malade une agitation fébrile ; chez deux autres un faciès vultueux et chez trois autres l'apparition de métrorragies lors de la diminution de posologie de la Noréthindrone .

FRICK (-22-) rapporte un abcès au point d'injection chez trois patientes, et chez une autre l'apparition après six mois de traitement d'une toux sévère après chaque injection .

SMITH, RUTLEDGE et Coll. (-113-) font état chez cinq patientes de nausées, de vomissements d'agitation, d'insomnie pendant 5 jours après les injections . Puis, ils rapportent (-114-) un cas de cataracte bilatérale après six mois de traitement ; un cas d'oedème des membres inférieurs ;

un cas de thrombo-phlébite ilio-fémorale et une atélectasie d'un lobe pulmonaire après régression d'une métastase .

KENNEDY (-64-) rapporte chez une patiente l'apparition d'un papillome intra-canaliculaire du sein après deux mois de traitement ; ainsi que l'apparition de nodules aux points d'injection chez une autre patiente .

J. BERTRAND (-8-) cite un ictère cholostatique ayant régressé à l'arrêt du traitement . A noter que sur l'ensemble des femmes recevant des progestatifs ou une association oestro-progestative, il a été constaté relativement fréquemment des accidents hépatiques avec apparition d'ictère cholostatique . Rappelons que BERTRAND (-8-) note une élévation de la bilirubine dans un tiers des cas .

Ont également été constatées, mais rarement, quelques céphalées et des bouffées de chaleur une heure après les injections . Et J. BERTRAND (-8-) rapporte un cas de douleurs mammaires après trois mois de traitement ainsi qu'une réviviscence d'une mycose génitale .

Donc dans l'ensemble, le traitement par les P.S. à hautes doses est bien supporté et il n'existe pas d'accidents graves ; et si, DARGENT et POMMATEAU (cités par CERBONNET -15-) employant un P.S. dans le traitement des cancers du sein, font état d'accidents vasculaires graves : ramollissement cérébral, infarctus du myocarde, il s'agit d'accidents survenus chez des malades âgées, athéroscléreuses, hypertendues, en mauvais état général et alitées, donc un terrain de choix pour de telles affections .

A noter une observation unique dans les cancers de l'endomètre : VERHAEGHE et Coll. (-137-) rapportent le cas de l'évolution foudroyante d'un cancer glandulaire d'origine endométriale, ovarienne ou tubaire, au cours du traitement progestatif . S'agit-il d'une coïncidence ou d'un effet du traitement ?

CONTRE - INDICATIONS :

La très bonne tolérance du traitement par les P.S. à hautes doses, fait qu'il n'y a pas de contre-indications, comparés les risques du traitement aux bénéfices possibles pour la malade .

Toutefois, le traitement sera suspendu en période aigüe d'accidents thrombo-emboliques et en cas d'ictère, jusqu'à sa disparition .

HUITIEME PARTIE : OBSERVATIONS

Toutes les malades de cette série, sauf deux, ont été traitées par l'acétate de Noréthindrone, seul ou associé . Les malades ayant reçu un autre P.S. ont reçu : la première du caproate d'Hydroxyprogestérone, associé à la Noréthindrone base, la seconde du caproate d'Hydroxyprogestérone seul .

L'acétate de Noréthindrone a été expérimenté dans le traitement des cancers de l'endomètre . Mais les résultats de ces études n'ont pas été publiés . Les réponses obtenues ont été très semblables à celles obtenues avec les autres P.S. :

- 30 % de résultats objectifs ;
- 72 % d'améliorations subjectives, dont 42 % d'une durée supérieure à 5 mois .

Résultats subjectifs :

- . amélioration de l'état général,
- . amélioration de l'appétit,
- . amélioration du sommeil,
- . diminution des douleurs,
- . diminution des nausées,
- . diminution des vomissements .

Résultats objectifs :

- . réduction ou disparition de nodules,
- . cicatrisation d'ulcérations,
- . assouplissement de l'infiltration,
- . freinage de l'évolution de métastases pleuro-pulmonaire
et osseuses .

Les études faites avec l'acétate de Noréthindrone ont surtout porté sur le traitement des cancers du sein : NOTTER, KAIGAS, CURWEN .

PREMIERE OBSERVATION : Madame RE...

Il s'agit d'une femme de 69 ans vue pour la première fois dans le service en octobre 1965 . Elle avait subi en octobre 1963, une hystérectomie en deux temps à la suite de la découverte d'un adénocarcinome de l'endomètre, histologiquement très différencié et envahissant le myomètre ; le col était largement envahi, mais il n'y avait pas d'extension du côté du vagin . En décembre 1963 et janvier 1964, elle a reçu une irradiation externe au télécobalt : 5500 R sur le pelvis et le vagin .

Lorsque la malade est vue la première fois dans le service , elle est porteuse d'un nodule induré du fond vaginal : nodule ulcéré en son centre, et d'environ 2,5 cm de diamètre . Ce nodule serait apparu fin 1964 et aurait augmenté rapidement de volume . Les paramètres sont modérément infiltrés .

Le frottis vaginal est classe IV .

La biopsie du nodule montre une récurrence d'adénocarcinome bien différencié .

Le cliché de thorax est normal, à ce moment, et l'urographie ne montre qu'une compression vésicale gauche . A noter que la cystoscopie révèle un oedème de la partie gauche du trigone .

La malade est traitée par une endocuriethérapie à l'irridium 192 (7500 R isotope 50) en février 1965.

A sa sortie la malade est en bon état général .

Jusqu'en septembre 1969 elle est suivie régulièrement en consultation et le résultat du traitement est satisfaisant ; l'état général est bon ; les frottis vaginaux, type atrophique, classe II.

Mais en septembre 1969, la malade présente des coliques néphrétiques droites et une sciatique gauche. A l'examen, il existe une masse pelvienne gauche, dure, collée contre la paroi.

Nouvelle hospitalisation. La radiographie de thorax est normale. Mais l'urographie sous perfusion révèle une urétéro-hydronephrose droite

et un rein muet à gauche. L'urée s'élevant, on fait une dérivation urétérale bilatérale par urétérostomie. Lors de l'intervention, on fait un prélèvement de la masse tumorale pelvienne. L'histologie de ce prélèvement montre un tissu nécrobiotique avec de rares cellules glandulaires atypiques. L'étude histologique est impossible.

Nouvelle récurrence vaginale gauche en juin 1970 ; avec impotence fonctionnelle absolue du membre inférieur gauche. L'état général est médiocre. L'histologie confirme la récurrence vaginale d'un adénocarcinome. La malade est mise alors sous traitement progestatif par l'acétate de Noréthindrone, à raison de 60 mg par jour.

En août 1970, l'état général est très nettement amélioré ; mais les lésions locales sont inchangées.

En octobre 1970 : localement peu de modifications, alors que sur le cliché thoracique il existe un comblement du cul-de-sac gauche.

En février 1971, l'état général est toujours très bon ; mais les lésions locales ont régressé : le vagin est souple, le pelvis peu infiltré ; et la radiographie de thorax est de nouveau normale.

En mai 1971 : le vagin est souple, le pelvis libre, le cliché de thorax reste normal.

En juillet 1971 : réapparition de quelques douleurs dans le membre inférieur gauche. L'état local est par contre très satisfaisant : vagin souple, pelvis exempt d'infiltration. Le cliché thoracique de contrôle est normal.

DEUXIEME OBSERVATION : Madame FR...

Malade de 66 ans, adressée en juin 1966, pour radiothérapie complémentaire. Il s'agit d'une femme porteuse d'une leucémie lymphoïde chronique, ayant subi en juin 1966 une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, pour adénocarcinome de l'endomètre. L'étude de la pièce opératoire a révélé une métastase ovarienne gauche. Histologiquement, la tumeur est un adénocarcinome peu différencié, infiltrant toute l'épaisseur du myomètre, avec quelques embolies lymphatiques.

On pratique chez cette malade une curiethérapie vaginale, suivie d'une irradiation externe de 6000 R sur le pelvis.

L'état général est bon.

La malade est suivie régulièrement.

En avril 1969, on constate une sclérose pelvienne, notamment périrectale.

En juillet 1969, la malade est hospitalisée à l'Hôpital de Vaugirard pour un syndrome occlusif avec des rectorragies. A l'intervention, envahissement massif du rectum (non prouvé par l'histologie) et l'on pratique une dérivation.

La malade est revue dans le service, en consultation, en octobre 1969, et la rectoscopie pratiquée évoque plutôt une sclérose post-radiothérapique.

La malade est mise alors en traitement par l'acétate de Noréthindrone : 60 mg par jour.

Jusqu'en avril 1970, l'état est stationnaire. Mais en avril 1970, apparition d'un oedème bilatéral des membres inférieurs ; avec à l'examen un blocage pelvien. Le traitement progestatif est poursuivi.

En septembre 1970, l'état général est bon, la radiographie de thorax est normale; mais l'infiltration pelvienne est importante.

En mars 1971 : apparition de douleurs lombaires ; à l'urographie : dilatation pyélo-calicielle gauche avec retard de sécrétion. La malade est mise sous cortico-thérapie d'épreuve. Mais l'état restant inchangé, on arrête la double hormonothérapie et on intervient (avril 1971): on met en place une prothèse urétérale gauche. Prothèse qui sera retirée en juillet 1971, car il s'est créé une fistule urétérale et une suppuration. On fait alors une urétérostomie cutanée. En cours de la première intervention, l'examen extemporané des lésions a confirmé leur nature néoplasique.

Mais la malade décède dans les suites d'un accident thrombo-embolique : infarctus du myocarde ou embolie pulmonaire ?

TROISIEME OBSERVATION : Madame MA...

Malade âgée de 42 ans, vue pour la première fois pour des métrorragies, en janvier 1967. On découvre alors une tumeur de l'endomètre, dont voici l'histologie :

" prolifération épithéliomateuse, constituée de volumineuses travées atypiques. Au sein des travées, de-ci de-là, petites cavités remplies d'une substance mucicarminophile et alcianophile. Intense stroma-réaction inflammatoire et infiltrante. En conclusion épithélioma en grande partie atypique avec cependant une différenciation glandulaire"

(Dr. WEILL).

La malade est traitée successivement par curiethérapie vaginale et utérine (6 jours), puis par cobaltothérapie (5500 R), étant donnée l'infiltration du paramètre droit jusqu'à la paroi.

En fin de traitement : diminution du volume de l'utérus et régression de l'infiltration pelvienne. Bon état général.

La malade est suivie régulièrement jusqu'en mars 1970, où l'on constate alors une récurrence du fond vaginal à droite ; sous forme de bourgeons ulcérés. Le paramètre droit est infiltré jusqu'à la paroi. Il existe dans le pelvis une masse droite adhérente à la paroi. Le cliché de thorax montre un comblement du cul-de-sac gauche. Et l'urographie une hydro-néphrose gauche avec arrêt en cupule au niveau de la jonction pyélo-urétérale ; l'urogramme droit est normal.

Une exploration est pratiquée (avril 1970) : il n'y a pas de métastase hépatique, mais il existe un volumineux bloc ganglionnaire latéro-aortique, au niveau du pédicule rénal, fixé, comprimant la jonction pyélo-urétérale ; le rein gauche est très augmenté de volume. Le paramètre droit est infiltré en totalité. Toute réimplantation urétérale est impossible

Etant données ces constatations, la malade est mise à un trai-

tement progestatif par caproate d'Hydroxyprogestérone : 250 mg par semaine.

Ce traitement est poursuivi pendant six semaines ; puis la malade est mise à l'acétate de Noréthindrone à raison de 60 mg par jour. Ce P.S. ne sera employé qu'un mois, de mai à juin 1970, car il entraîne une intolérance digestive (avec nausées et vomissements importants) et l'apparition de bouffées vaso-motrices du visage. On emploie alors la Noréthindrone base à la dose de 80 mg par jour.

En septembre 1970 : l'infiltration pelvienne a régressé, mais on découvre devant des douleurs lombaires une métastase de L2 avec tassement.

On pratique une irradiation de L2 à visée antalgique (3600 R).

A l'urographie, le rein gauche est muet et à droite il existe une urétéro-hydronéphrose.

En octobre 1970 : apparition d'un ganglion sus-claviculaire gauche, de cytologie positive .

En janvier 1971, la malade se plaint de douleurs cervicale et scapulaires gauches. Les radiographies du rachis cervical montrent des lésions de C4 et de C5. Il existe également : des douleurs et une paralysie dans le territoire du sciatique poplité externe droit; et un syndrome de Claude Bernard-Horner avec paralysie phrénique à gauche.

Rapidement, le taux de l'urée s'élève et une urétéroscopie droite est pratiquée en urgence.

En février 1971, on pratique une irradiation palliative antalgique au niveau du creux sus-claviculaire gauche (2000 R) et de l'hémipectus droit (2000 R). Elle entraîne une légère amélioration passagère.

Rapidement, les douleurs reprennent et sont mal calmées par les antalgiques majeurs. Des troubles neurologiques apparaissent dans le territoire du nerf crural gauche. Aussi une cordotomie dorsale bilatérale est-elle réalisée en avril 1971.

Depuis les douleurs ont disparues; l'état général est satisfaisant et la malade est en cours de rééducation.

QUATRIEME OBSERVATION : Madame GUI...

Malade obèse, vue en janvier 1969, à l'âge de 75 ans. Elle a été opérée (hystérectomie sub-totale et annexectomie bilatérale) en 1967 pour un cancer du corps de l'utérus.

A l'examen: le col est irrégulier, bourgeonnant ; on découvre une infiltration proximale du paramètre gauche. Il existe un nodule sous-urétral. Le frottis vaginal est de classe II.

L'histologie du col montre : une infiltration massive de la muqueuse cervicale par une prolifération de type adénocarcinomateuse. La lésion sous-urétrale ne montre pas de signe de malignité.

La malade est traitée par curiethérapie vaginale, puis par irradiation externe sur le pelvis (5000 R), suivie d'une curiethérapie intracervicale de surdosage.

En fin de traitement, l'état général est satisfaisant. Le col est petit, régulier ; le paramètre gauche légèrement infiltré.

La malade est suivie jusqu'en février 1970, où l'on constate une récidive vaginale au niveau de la paroi gauche, au tiers inférieur. Adénocarcinome à l'histologie.

Nouvelle hospitalisation pour curiethérapie interstitielle. On découvre alors un autre nodule au tiers supérieur de la paroi droite du vagin, dont l'histologie est également positive .

A la sortie, la malade est en bon état général, les deux nodules vaginaux ont régressé, mais on découvre une insuffisance ventriculaire gauche.

En mars 1971, reprise des métrorragies, faisant découvrir des formations bourgeonnantes et nécrotiques occupant tout le fond du vagin, d'aspect évolutif confirmé par l'histologie : adénocarcinome en partie papillaire. On entreprend alors un traitement par l'acétate de Noréthindrone : 40 mg par jour.

En mai 1971 : la malade se plaint de prurit et de dysurie, de leucorrhées. Localement, les lésions se sont étendues à presque tout le vagin.

La malade est revue en août 1971 avec des lésions inchangées, associant nécrose et lésions spécifiques.

CINQUIEME OBSERVATION : Madame HO...

Malade âgée de 68 ans. Opérée en juillet 1968 (hystérectomie totale) puis irradiation externe sur le pelvis (5500 R) pour adénocarcinome du corps utérin.

Nous voyons la malade pour la première fois en mai 1970 : elle se plaint de douleurs lombaires. A l'examen : il existe un matelassage de la paroi vaginale gauche et une importante infiltration pelvienne gauche. L'histologie révèle un adénocarcinome anaplasique.

On entreprend alors un traitement progestatif par l'acétate de Noréthindrone à 60 mg par jour.

En juin 1970 : très bon état général. L'histologie constate une nécrose tumorale importante, avec conservation de volumineux amas cellulaires anaplasiques.

En août 1970 : l'état général est médiocre. On note l'apparition de douleurs pelviennes, vulvaires et la persistance des douleurs lombaires. A l'examen : volumineuse tumeur dans le flanc et la fosse iliaque gauches. Extension des lésions vaginales.

Le traitement progestatif est poursuivi.

En octobre 1970 : la malade ne peut venir en consultation ; elle se plaint de douleurs très vives de la hanche gauche, avec irradiations dans la cuisse et la jambe correspondantes. Ces douleurs sont difficilement calmées par le Fortal+ à fortes doses.

Depuis nous n'avons plus de nouvelles de la malade.

SIXIEME OBSERVATION : Madame LO...

Malade de 75 ans admise dans le service en mai 1970, pour récurrence d'un épithélioma glandulaire du corps utérin traité par l'hystérectomie simple en septembre 1969. A l'histologie, on discutait : soit un épithélioma glandulaire avec une composante complètement anaplasique, soit un épithéliosarcome.

En mai 1970 : découverte d'un bourgeon vaginal infiltré, au fond et à gauche.

Le cliché thoracique est normal.

L'urographie révèle un rein gauche muet.

La cystoscopie montre un refoulement vésical en avant.

L'histologie de la lésion vaginale montre une prolifération tumorale en grande partie nécrosée, faisant évoquer deux diagnostics : un sarcome de l'endomètre ou un épithélioma anaplasique (le plus vraisemblable).

La malade subit une irradiation externe sur le pelvis (5000 R).

Pendant le traitement physique apparaît un oedème du membre inférieur gauche. On suspend alors l'irradiation et on entreprend un traitement hormonal par l'acétate de Noréthindrone (60 mg par jour). Traitement arrêté au bout de huit jours (?). A ce moment, l'irradiation est reprise. L'oedème du membre gauche n'est pas modifié.

Début juin 1970, la malade fait un accident cardiaque considéré comme un infarctus du myocarde, malgré l'absence de signes électriques à l'ECG. L'irradiation est de nouveau suspendue, et l'on reprend alors le traitement progestatif par l'acétate de Noréthindrone (40 mg par jour). Il n'y a pas de régression des lésions et sous traitement, on voit apparaître, fin juillet, une métastase sous-urétrale, puis en août, des nodules pulmonaires sous-claviculaire gauche et axillaire droit.

La malade sort du service en août 1970, en assez bon état général ; et poursuivra l'hormonothérapie aux mêmes doses.

Elle rentre chez elle à la Martinique.

Malade décédée en avril 1971 . On ignore dans quelles circonstances.

SEPTIEME OBSERVATION : Madame GUE...

Il s'agit d'une malade de 66 ans admise dans le service en juin 1970, pour récurrence vaginale droite, avec troubles urinaires, d'un cancer du corps utérin traité en 1969 par chirurgie seule (hystérectomie totale plus annexectomie bilatérale). L'histologie montrait alors une tumeur épithéliale glandulaire plus ou moins bien différenciée, peu infiltrante.

A l'examen : récurrence vaginale droite, importante, et masse pelvienne droite fixée à la paroi. La biopsie de la lésion vaginale montre une prolifération glanduliforme peu différenciée.

La lymphographie révèle une atteinte des ganglions lombos-aortiques.

On pratique une télécuriethérapie sur le pelvis (5000 R).

Fin Juillet, apparition d'un ganglion sus-claviculaire gauche et d'une infiltration pelvienne gauche avec une masse rétro-crurale, probablement ganglionnaire.

On fait une irradiation sus-claviculaire gauche (1700 R).

En août 1970 : altération de l'état général, survenue de nausées et de vomissements. La malade sort avec un traitement par l'acétate de Noréthindrone (40 mg par jour).

En octobre 1970 : le bourgeon vaginal persiste ; le foie, normal auparavant, déborde largement le rebord costal ; enfin le cliché de thorax montre de nombreux micro-nodules dans les deux champs pulmonaires.

Fin octobre : la malade réduit d'elle-même les doses d'acétate de Noréthindrone, car elle se plaint de troubles oculaires : diminution importante de l'acuité visuelle ; troubles qui régressent avec la réduction de posologie.

Fin décembre 1970 : elle est hospitalisée à Vierzon, pour une fracture-tassement vertébrale et décède de complications de décubitus en février 1971.

HUITIEME OBSERVATION : Madame RO...

Malade de 64 ans vue en consultation en septembre 1970. On a découvert chez elle en février 1969, un adénocarcinome végétant et papillaire du corps qui a été traité par curiethérapie vaginale suivie d'une hystérectomie avec annexectomie bilatérale. Il avait été constaté alors des embols tumoraux dans le ligament lombo-ovarien.

Pendant l'été 1970 : apparition d'une infiltration pelvienne gauche ; puis d'une adénopathie sus-claviculaire gauche, de cytologie positive.

La cystoscopie montre un envahissement du trigone .

On entreprend un traitement par l'acétate de Noréthindrone à raison de 100 mg. par jour.

Ce traitement entraîne en trois semaines une réduction objective du ganglion sus-claviculaire. Les doses de progestatif sont alors réduites à 40 mg/j.

Fin septembre, apparition d'une adénopathie inguinale gauche avec oedème du membre inférieur correspondant et douleurs.

On pratique alors une irradiation sur le creux sus-claviculaire (1300 R) et sur le pelvis (1300 R). Le traitement hormonal est continué.

En novembre 1970, on constate une nette diminution de la masse ganglionnaire sus-claviculaire ; une réduction de l'oedème du membre inférieur gauche et une disparition des douleurs.

Mais en décembre, l'état général s'altère et en janvier 1971 apparaissent des douleurs abdominales basses et une dyspnée.

A l'examen : le ganglion sus-claviculaire gauche est nettement réduit, mais il existe un ganglion cervical et un ganglion inguinal

droits. On note un oedème bilatéral des membres inférieurs, prédominant à gauche. Le fond vaginal est induré, ainsi que le pelvis. Le cliché de thorax montre une opacité de cul-de-sac droit.

On adjoint à l'acétate de Noréthindrone un comprimé par jour de l'association : acétate de Noréthindrone et Ethinyloestradiol.

La malade décède en avril 1971, après une brève période d'amélioration de l'état général.

NEUVIEME OBSERVATION : Madame SA...

Malade de 57 ans. Vue en octobre 1970. Hystérectomie en septembre 1970 pour métrorragies, ayant entraîné la découverte d'un adénocarcinome papillaire très infiltrant de l'endomètre. La malade nous est adressée pour bilan et traitement des lésions. A l'examen, il existe :

- une métastase sous-urétrale,
- de petits nodules vaginaux sur la paroi droite,
- un envahissement vésical confirmé par l'histologie,
- des ganglions inguinaux bilatéraux à cytologie positive,
- de nombreuses métastases pulmonaires.

La malade est mise sous traitement hormonal oestro-progestatif: acétate de Noréthindrone : 40 mg par jour avec 50 gammas d'Ethinylœstradiol.

En décembre 1970 : apparition d'un oedème du membre inférieur droit. Localement les lésions pelviennes sont peu modifiées, mais la trophicité des tissus est meilleure.

En janvier 1971 : l'état général est bon. Les lésions vaginales n'ont pas diminué de volume, mais la trophicité est bonne.

Fin janvier : augmentation de volume des lésions ; survenue de petites métrorragies.

En février 1971 : altération de l'état général ; persistance des métrorragies ; augmentation du volume et de l'extension des lésions pelviennes ; apparition de nouvelles métastases pulmonaires.

On arrête alors le traitement oestro-progestatif, et l'on essaye une corticothérapie pendant un mois.

En mars 1971 : l'état général est très mauvais ; les lésions vaginales sont en pleine poussée évolutive.

La malade décède en juin 1971.

DIXIEME OBSERVATION : Madame FE...

Malade hospitalisée en mars 1971, à l'âge de 54 ans. Adressée pour traitement complémentaire d'un épithélioma tubulaire de l'endomètre opéré en février 1971 (hystérectomie totale plus annexectomie bilatérale). Lors de l'intervention, on avait constaté des métastases péritonéales, notamment épiploïques, confirmées par l'histologie.

A l'entrée, le bilan radiologique est normal, sauf la lymphographie qui montre une extension aux ganglions iliaques externes droits.

On entreprend une hormono-chimiothérapie par le Cyclophosphamide et l'acétate de Noréthindrone à 40 mg par jour.

La malade quitte le service en avril et poursuit le traitement chez elle.

En juin 1971 : bon état général. Le traitement est bien supporté. Pas de foie perçu. Pas de masse abdominale; pas de nodule; un ganglion. Toucher vaginal normal.

En septembre 1971 : l'état général est bon. Le traitement est bien supporté. A l'examen, il existe un bourgeon du fond vaginal, montrant à l'histologie une prolifération de type glandulaire avec quelques ilots de métaplasie malpighienne.

On hospitalise de nouveau la malade pour une irradiation externe. Une coelioscopie pratiquée alors confirme la présence des métastases péritonéales de type adéno-carcinomateux.

ONZIEME OBSERVATION : Madame BI...

Malade de 75 ans, vue en consultation pour métrorragies et frottis vaginal classe IV, en juin 1971.

A l'examen : gros col, gros corps, deux nodules vaginaux sur la paroi droite ; infiltration massive du paramètre gauche jusqu'à la paroi.

A l'histologie : adénocarcinome papillaire de l'endomètre.

Il existe une extension à la vessie.

Le cliché de thorax montre de nombreuses métastases pulmonaires.

L'hystérographie montre un aspect typique de cancer du corps.

L'urographie révèle un rein gauche muet et une urétéro-hydro-néphrose droite, avec une vessie irrégulière.

Par ailleurs, la malade se plaint de douleurs du rachis lombaire, mais les radiographies ne montrent rien d'autre qu'une ostéoporose peu intense et de l'arthrose.

La malade est mise en traitement par l'acétate de Noréthindrone : 60 mg par jour.

La malade est revue en septembre 1971 : elle est en très bon état général et ne présente aucun trouble. L'examen gynécologique est inchangé, de même que le cliché thoracique .

DOUZIEME OBSERVATION : Madame JE...

Agée de 68 ans, hospitalisée dans le service en août 1971 pour une énorme récidive pelvienne et vaginale, d'un adénocarcinome du corps, découvert et traité (hystérectomie totale simple étant donné le mauvais état général) en janvier 1971. Cette récidive est apparue en juin 1971.

Il existe une formation vaginale étendue ; une infiltration pelvienne gauche diffuse ; avec empatement sensible de la fosse iliaque droite.

L'histologie de la lésion vaginale montre un adénocarcinome anaplasique.

Il existe à l'urographie une urétéro-hydronéphrose gauche avec retard de sécrétion.

On entreprend une irradiation externe de 3000 R sur le pelvis.

Mais, en cours de traitement apparaît une fistule du grêle à la peau au centre du champ d'irradiation. L'irradiation est alors suspendue (dose reçue : 2100 R). Devant l'altération rapide de l'état général, on entreprend un traitement progestatif associant :

- caproate d'Hydroxyprogestérone : 1500 mg par semaine, et
- Noréthindrone base : 80 mg par jour.

On constate rapidement une amélioration locale de la fistule : régularisation des bords, qui deviennent plus eutrophiques ; début de cicatrisation.

Mais à trois semaines de traitement progestatif, la malade fait une phlébite gauche. Le traitement est alors suspendu.

La famille tient à reprendre la malade chez elle. On insiste pour que les P.S. soient repris une fois la phase aiguë de la phlébite passée.

Actuellement, en octobre 1971, la malade est en bon état général. Une irrigation d'acide lactique a été mise en place, et le traitement progestatif a été repris. La fistule est pratiquement refermée et ne donne plus .

TREIZIEME OBSERVATION : Madame GI...

Malade de 69 ans, ayant subi en janvier 1965 une hystérectomie pour cancer du corps. En septembre 1965, reprise des métrorragies faisant découvrir une récurrence du fond vaginal. Traitée alors par des transfusions et de l'extrait de corps jaune.

La malade nous est adressée en octobre 1965. A ce moment, il existe une tumeur bourgeonnante du fond vaginal, avec une infiltration pelvienne gauche massive. L'histologie (Dr. WEILL) retrouve une prolifération épithéliomateuse de type adénocarcinome peu différencié. Le frottis vaginal classe II, montre une stimulation oestrogénique persistante.

A l'urographie : le rein gauche est muet, et à droite, il existe une importante urétéro-hydronephrose.

Le cliché de thorax montre des métastases pulmonaires bilatérales.

On pratique une curiethérapie ; puis la malade est mise en traitement par le caproate d'Hydroxyprogestérone : 250 mg tous les deux jours. De plus, on tente une irradiation pelvienne de 2000 R sur le pelvis.

A la fin du traitement physiothérapique (janvier 1966), la malade est en bon état général ; l'examen local peu modifié et les métastases pulmonaires semblent avoir augmenté de volume.

En mars 1966 : la malade est en très bon état général ; elle ne présente plus aucun trouble fonctionnel ; elle a repris plusieurs kilos. Au toucher vaginal : le vagin est souple. Au toucher rectal : il existe une sclérose bilatérale avec infiltration pelvienne gauche jusqu'à la paroi. Sur le frottis vaginal persiste une faible activité oestrogénique. Le cliché de thorax est inchangé.

En juin 1966 : bon état général ; aucun trouble fonctionnel. L'examen gynécologique est négatif : vagin souple, pelvis libre. Sur le

cliché de thorax les métastases ont plutôt augmenté de volume.

On réduit alors les doses de caproate d'Hydroxyprogestérone à 500 mg par semaine.

En août 1966 : reprise des métrorragies et la malade décède en milieu hospitalier, malgré les transfusions et la réanimation.

QUATORZIEME OBSERVATION : Madame JA...

Il s'agit d'une malade de 57 ans, vue en septembre 1968, pour des métrorragies persistantes depuis 1965 et continues depuis un mois, avec des douleurs crurales bilatérales entraînant l'insomnie. Par ailleurs, il existe un syndrome occlusif avec arrêt complet du transit, et seulement un vomissement (mais la malade ne prend aucune nourriture).

L'examen découvre un gros utérus, dur, bloqué, avec une infiltration paramétriale atteignant la paroi à gauche. Au niveau du vagin, il existe plusieurs nodules sur les parois latérale droite et antérieure avec un gros nodule sous-urétral.

Le cliché thoracique montre une métastase unique de la base droite.

L'urographie révèle une hydronéphrose gauche et un rein muet à droite.

L'histologie montre un épithélioma glandulaire en grande partie atypique (Dr. WEILL).

La lymphographie constate l'envahissement ganglionnaire iliaque droit et lombo-aortique.

Le lavement baryté objective une compression extrinsèque du recto-sigmoïde; sans lésion pariétale.

Le traitement associe les antalgiques majeurs, qui calment rapidement les douleurs et une irradiation pelvienne (4000 R).

Pendant le traitement : apparition d'une masse rétro-crurale droite et de ganglions inguinaux multiples.

Fin octobre 1968, l'infiltration des deux paramètres atteint la paroi.

La malade est mise alors sous traitement progestatif par l'acétate de Noréthindrone : 60 mg par jour.

En novembre 1968 : l'état général est médiocre ; il appa-

raît une dyspnée.

A l'examen : légère régression des lésions vaginales et sous-uréthrales ; mais découverte d'un gros foie.

Le cliché thoracique montre une augmentation de volume de la métastase et l'apparition d'opacités para-hilaires droites suspectes.

L'histologie du vagin (Dr. PRADE) montre un tissu scléreux avec quelques formations glanduliformes.

En décembre 1968 : amélioration nette de l'état général. L'examen clinique est inchangé. Mais sur les radiographies de thorax, on constate une diminution des images métastatiques.

En janvier 1969 : l'état général est très bon. Il n'y a plus aucun trouble fonctionnel.

A l'examen : le col est normal, l'utérus gros et fixé ; les nodules vaginaux ont disparu, il ne subsiste qu'une petite irrégularité sous-uréthrale.

Le cliché de thorax montre une nette diminution de volume des métastases pulmonaires.

Le frottis vaginal est de type atrophique.

En février : la malade présente un ictère intense. Le traitement progestatif est suspendu.

Le bilan hépatique pratiqué montre des signes en faveur d'une hépatite. La malade est mise à la delta-cortisone ; mais au bout d'une semaine d'évolution survient le décès.

QUINZIEME OBSERVATION : Madame GO...

Malade de 59 ans, ayant subi un petit Wertheim en juillet 1970, pour endométriose dégénérée. L'étude de la pièce opératoire a montré des ilots tumoraux au niveau de trois ganglions.

La patiente nous est adressée, en septembre 1970, pour traitement complémentaire.

A l'examen, le pelvis est libre.

Le frottis vaginal est de type pré-atrophique.

L'exploration radiologique est négative.

On pratique chez cette malade une irradiation externe de 5000 R sur le pelvis, puis une curiethérapie vaginale de surdosage et enfin un complément d'irradiation de 600 R sur chaque hémipelvis, étant donnée l'atteinte ganglionnaire.

A la fin du traitement, l'état général est bon ; l'examen est négatif.

En janvier 1971 : altération de l'état général importante avec douleurs dorsales et lombaires, fièvre à 38-39°C, élévation de la vitesse de sédimentation à 130. Les radiographies du rachis sont normales ; par contre, il existe sur le cliché de thorax des métastases pulmonaires bilatérales.

La malade est mise en traitement par l'acétate de Noréthindrone : 60 mg par jour.

En février : amélioration considérable de l'état général ; la température est normale ; la malade a repris 4 kilos. Cependant, le nombre et le volume des métastases pulmonaires ont augmenté ; la vitesse de sédimentation reste élevée et une sciatique gauche est apparue.

L'examen local reste négatif.

On adjoint alors à l'hormonothérapie une chimiothérapie associant 5-Fluoro-Uracile, Cyclophosphamide et Velbé.

Elle est poursuivie, ainsi que le traitement progestatif, en externe.

En avril 1971 : diminution nette du volume des métastases, mais apparition de douleurs pelviennes.

En juin : apparition brutale d'une paraplégie périphérique après une injection de Velbé.

Au décours de cet épisode : nouvelle altération de l'état général, reprise évolutive des métastases pulmonaires ; et la malade décède en août 1971.

NEUVIEME PARTIE : DISCUSSION . MECANISME D' ACTION DES P.S.

DISCUSSION DES RESULTATS

Avant toute interprétation, il convient de préciser les limites de validité statistique de cette série d'observations.

1) Il s'agit d'une série trop courte pour apprécier la signification des facteurs semblant intervenir sur la sensibilité des cancers au traitement progestatif.

2) Il est hors de question d'employer le P.S. seul quand le traitement conventionnel restait possible ; ainsi dans ces cas, il est difficile de faire la part de ce qui est dû au P.S. ou à l'irradiation, voire à la chimiothérapie.

3) Chez les malades de cette série, le traitement progestatif n'a été employé que devant l'extension importante des lésions ; il s'agit donc a priori de cas "mauvais", pour lesquels la survie aurait dû être relativement brève.

Dans notre série, sur quinze patientes atteintes de cancer endométrial étendu, métastasé ou récidivé, nous avons constaté :

A - Cinq améliorations objectives : (Cf. Tableau IX)

- diminution d'une infiltration,
- régression ou disparition d'un bourgeon tumoral,

Cas n°	Age (ans)	Histologie	Traitement antérieur	temps entre 1er traitement et la récurrence (mois)	Extension	Traitement progestatif	Traitements associés	Résultats	Durée (mois)	Survie
1	69	Adénocarcinome très différencié	hystérectomie + (X/63) irradiation externe Curie (II/66) urétérostomie (X/69)	12	Deuxième récurrence vaginale (juin 70)	Acétate de Noréthindrone (juin 70) 60 mg/j arrêt fév. 71 reprise en mai 71	0	- amélioration subjective - 8 mois après le début du traitement, vagin souple diminution inf. pelvien	16 - 8	Actuellement en vie en rémission évolutive
8	64	Adénocarcinome végétant et papillaire	Curie (II/69) + Chirurgie (III/69)	18	Récurrence pelvienne (envahissement vésical) + Métastases ganglionnaires	Acétate de Noréthindrone (août 70) 100 mg/j 3 semaines puis 40mg/j janv. 71 : AN:40mg/j + Anovlar : 1 cp/j.	Irradiation externe : {sus-cla- viculaire pelvien- ne	- améliorat. EG. - en 3 sem. : réduction volume ganglion puis reprise évolutive	4 - 1	DCD en avril 71
13	69	Adénocarcinome peu différencié	hystérectomie (I/65) Progestérone puis Curie (XI-X/65)	8	Récurrences vaginales et pelviennes Métastases pulmonaires	Caproate d'hydroxy P. (nov. 65) 250 mg tous les 2 jours ----- En juin 66 500 mg/sem.	Irradiation ext. : pelvis	- très bon EG diminut. des pertes reprise de poids - juin 66 : examen gyn. négatif, mais augmentat. des métastases	9 - 4	DCD en août 66 (épisode hémorragique)

14	57	Adénocar- cinome en grande partie atypique	0	d'emblée		Acétate de Noréthindro- ne : 60 mg/j. (oct. 68)	Irradiat. externe : pelvis Antalgi- ques ma- jeurs	- au début extension - après 2 mois trait. bon EG - puis dimi- nution métas.; dis- parition des nodules vagin	2 1/2 - 2 1/2	DCD en fév. 69 (épisode ictérique)
15	59	Endométri- ose dégéné- rée	Chirurgie + Irradiation externe + Curie	6	Métastases pulmonaires	Acétate de Noréthindro- ne : 60 mg/j. (janvier 1971)	Chimio: 5 FU Endoxan Velbé	- après 3 mois: nette amélioration. EG ; reprise de poids - augment. puis ré- gression (avril 71) des métas- tases	5 - 2	DCD en août 71 (suite d'une pa- raplégie)

TABLEAU IX

Régressions objectives

(N.B. : seule la patiente n°1 a reçu le P.S. isolé)

- réduction de masses tumorales ou ganglionnaires,
- cicatrisation de lésions,
- régression de métastases pulmonaires à la radiographie ;

Ce sont les malades n° 1, 8, 13, 14 et 15.

Toutefois, seule, la malade n°1 peut être considérée comme un succès, car elle est seule à avoir reçu une hormonothérapie isolée. A noter d'ailleurs qu'elle reste la seule malade ayant présenté une régression objective, qui soit encore en vie, et qu'elle présente la plus longue survie.

Dans les cas n°8, 13 et 14, une irradiation externe a été associée à l'hormonothérapie, et il est dans ce cas très difficile de faire la part des bénéfices de chaque thérapeutique ou de l'association des deux. Mais dans le cas n°8, l'amélioration sous P.S. s'est amorcée avant l'irradiation, et dans le cas n° 14 l'irradiation a précédé le traitement progestatif sans avoir entravé l'évolution des lésions.

Dans le cas n° 15 : une chimiothérapie a été associée à l'hormonothérapie devant l'absence de régression des métastases pulmonaires et dans ce cas, il est difficile de conclure.

On peut également discuter l'action objective du progestatif dans un sixième cas : celui de la malade n° 12. Mais chez elle, on ne peut nier le rôle de l'irrigation lactique sur la cicatrisation de sa fistule, d'autant que les P.S. ont été suspendus pendant un mois.

La durée de régression objective a été de :

- 8 mois dans le cas n° 1 (la régression est toujours en cours)
- 1 mois chez la malade n° 8 ;
- 4 mois chez la malade n° 13 ; à noter ici que la régression ne porte que sur les lésions pelviennes, alors que les métastases pulmonaires augmentent régulièrement de volume ; de plus, la régression objective est tardive : 5 mois après le début de l'hormonothérapie et de l'irradiation ;
- 2 mois et demi dans le cas n° 14 ;

- et 2 mois dans le cas n° 15 ; mais ici également la réponse objective est tardive et de plus survient après l'association d'une chimiothérapie.

Les cancers ayant régressé sous traitement étaient :

. dans 3 cas des adénocarcinomes bien différenciés (sur 7 au total);

. et dans un cas seulement un adénocarcinome en grande partie atypique (sur 6 lésions peu différenciées).

Donc les formes bien différenciées ont mieux répondu au traitement progestatif.

La localisation des lésions sensibles était :

- récidives vaginales et pelviennes 3 fois sur 12 ;

- métastases pulmonaires 2 fois sur 5 ;

- adénopathies une fois sur 4 .

- Les métastases osseuses chez une malade n'ont pas répondu au traitement.

Les métastases pulmonaires semblent donc être les plus sensibles (40%), puis viennent les lésions vaginales et pelviennes (25%), enfin les adénopathies (25%). Nous retrouvons là les résultats les plus souvent cités dans la littérature.

La vitesse d'évolution de la tumeur ne semble pas jouer de rôle sur sa sensibilité : la généralisation ayant eu lieu avant tout traitement dans un cas (n° 14) et la récidive s'étageant dans les 4 autres cas entre 6 et 18 mois (moyenne : 8,8 mois contre 14,1 mois dans les formes résistantes).

Le traitement antérieur : il semble que l'irradiation préalable est un facteur favorisant :

. la moitié des malades traitées par l'irradiation seule (1 sur 2) ou par irradiation plus chirurgie (4 sur 9) ont répondu au traitement,

. alors qu'aucune malade traitée par chirurgie seule n'a répondu au traitement.

Cette conclusion à l'effet favorable de l'irradiation préalable est contraire à l'opinion classique (Cf. G, cinquième partie, et tableau VII).

L'âge moyen des patientes sensibles a été de 63,6 ans, alors que chez les 10 malades n'ayant pas de régression, il a été de 64,6 ans.

Dans quatre cas, il s'agit de malades traitées par l'acétate de Noréthindrone, et chez la malade n° 8, la réduction de posologie a été suivie d'une reprise évolutive. Dans un cas (n°13), le P.S. employé a été le caproate d'Hydroxyprogestérone.

B - Onze améliorations subjectives (Cf. Tableau X).

- amélioration de l'état général,
- disparition d'une fièvre,
- régression ou disparition des douleurs,
- régression ou disparition de métrorragies ou de leucorrhées,
- amélioration de la trophicité des tissus,
- reprise pondérale.

Les malades n° 1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 et 15 ont présenté de telles améliorations. Les malades n° 1, 8, 13, 14 et 15 présentaient en outre une régression objective des lésions.

La durée des améliorations obtenues, s'étage entre 2 mois et 16 mois (cette dernière dure actuellement) avec une moyenne de 6,5 mois et une médiane de 5 mois.

5 malades sur 11 sont toujours en vie et en bon état général après 16, 12, 7, 3,5 et 2 mois de réponse au traitement.

Cas n°	Age (ans)	Histologie	Traitement antérieur	temps entre 1er traitement et la récurrence (mois)	Extension	Traitement progestatif	Traitements associés	Résultats	Durée (mois)	Survie
3	42	Adénocarcinome en grande partie atypique	Curie + Irradiation externe (I/II/67)	38	Récidives vaginale & pelvienne Métastases osseuses et ganglionnaires	Caproate d'Hydroxy P 250 mg/sem. Acétate de Noréthindrone 60 mg/j. Noréthindrone : 80 mg/j. (juin 70)	Irradiation externe : pelvis rachis sus-claviculaire Urétérotomie Cordotomie	Echec Intolérance digestive + bouffées de chaleur Amélioration EG (sauf douleurs)	12	Actuellement bon EG (en cours de rééducation)
5	68	Adénocarcinome anaplasique	hystérectomie (VII/68)	20	Récidives pelvienne & vaginale	Acétate de Noréthindrone 60 mg/j (mai 70)	0	- très bon EG 2 mois après - nécrose tumorale à l'histologie - extension des lésions locales	2	? pas de nouvelles
9	57	Adénocarcinome papillaire	hystérectomie (IX/70)	d'emblée	Extension vésicale. Métas. : vaginales, pulmonaires, ganglionnaires	Acétate de Noréthindrone 40 mg/j + Anovlar 1 cp/j (oct. 70) arrêt en fév. 1971	Corticothérapie en fév-mars 71	- bon EG - améliorat. de la trophicité des tissus	4	DCD juin 71

10	54	Adénocarcinome papillaire et tubulaire	hystérectomie (II/71)	d'emblée	Métas : péritonéale, ganglionnaire	Acétate de Noréthindrone 40 mg/j (mars 71)	Endoxan (mars-août 71) Irradiation externe (oct 71)	- bon EG - pas de lé- sion évolu- tive jusqu' en sept. 71: bourgeon vaginal	7	Actuelle- ment bon EG
11	75	Adénocarcinome papillaire	0	d'emblée	Extension: vessie Métas: pulmonai- res	Acétate de Noréthindrone 60 mg/j (juin 71)	0	- bon EG - pas de mo- difications objectives	5 1/2	Actuelle- ment bon EG
12	68	Adénocarci- nome anaplasique	hystérecto- mie (janv. 71) Irradiat. externe (août 71) arrêt car fistule du grêle	7	Enorme ré- cidive pelvienne et vaginale	caproate d'Hydroxy P 1500 mg/sem + Noréthind- rone 80 mg/j (août 71) arrêt fin août - reprise octobre	Irrigati- on lac- tique	- améliorat. rapide EG - améliorat. de la tro- phicité des tissus, de l'aspect de la fistule - phlébite fin août	2	Actuelle- ment bon EG Fistule pratique- ment refer- mée

TABEAU X

AMÉLIORATIONS SUBJECTIVES

Quelles sont les malades qui présentent une réponse subjective :

- le traitement antérieur (4 malades ont une généralisation avant tout traitement) et l'âge de la patiente n'ont pas d'influence ;
- le degré d'évolutivité de la tumeur ne semble pas jouer de rôle non plus :

- . 4 malades ont une généralisation d'emblée,
- . les 7 autres ont présenté la récurrence ou la métastase de 6 à 38 mois après le traitement initial.

Une amélioration subjective s'accompagne de nécrose de la tumeur à l'histologie, mais cliniquement les lésions vaginales et pelviennes s'étendent (cas n° 5).

Chez la malade n° 3, une irradiation a été associée à titre palliatif, elle a été très bien supportée. Le progestatif n'est certainement pas étranger à cette bonne tolérance.

La malade n° 10 a reçu une chimiothérapie qui a été également très bien supportée, tant au point de vue général, que sur le plan hématologique général.

C - On ne constate aucune amélioration chez 4 malades sur 15, dont deux formes lentement évolutives ayant présenté une récurrence 24 et 34 mois après le traitement initial.

Cf. Tableau XI.

D - Au total :

- . 5 régressions objectives,

Les adénocarcinomes bien différenciés sont plus sensibles au traitement progestatif que les formes moins différenciées.

Cas n°	Age (ans)	Histologie	Traitement antérieur	temps entre 1er traitement et la récurrence (mois)	Extension	Traitement Progestatif	Traitements associés	Résultats	Survie
2	66	Adénocarcinome peu différencié	hystérectomie + Curie externe ----- Déviation intestinale et urinaire	34	Récidive pelvienne envahissement rectal	Acétate de Noréthindrone 60 mg/j. (oct. 69) arrêt en mars 1971	Dérivation urétérale (avril 71)	Aucun	DCD (accident thromboembolique)
4	75	Adénocarcinome	hystérectomie (1967) ----- Curie + irradiation externe (I/II/69) ----- Curie II/70	2 ans	Troisième récurrence vaginale (mars 71)	Acétate de Noréthindrone 40 mg/j (mars 71)	0	- extension des lésions à tout le vagin - EG reste bon	Actuellement bon EG ; lésions étendues inchangées
6	75	Adénocarcinome avec composante anaplasique	hystérectomie (IX/69) ----- Irradiation externe (VI/70)	6	Récidives pelvienne et vaginale le (mai 70)	Acétate de Noréthindrone 60 mg/j pendant 8 j. (juin 70) ----- Puis arrêt. reprise à 40 mg/j après la fin de l'irradiation		- accident cardiaque fin juin 70 (infarctus ?) - pas de modifications des lésions - août 70 : métastases sous-urétrales et pulmonaires - EG assez bon	DCD avril 71 ?

7	66	Adénocarcinome peu différencié	hystérectomie (1969) Irradiation externe (VI/70)	1 an	récidives pelviennes et vaginales (juin 70). Métastases ganglion.	Acétate de Noréthindrone 40 mg/j. (août 70) Réduction des doses car troubles visuels (décembre 1970)	Irradiation externe : sus-claviculaire (juillet-août 1970)	- altération EG après 2 mois de traitement - hépatomégalie et apparition de métastases pulmonaires - troubles oculaires en décembre 70	DCD 71 (complications de décubitus)
---	----	-----------------------------------	---	------	---	---	--	--	--

TABEAU XI

ECHECS DU TRAITEMENT

Les lésions répondant le mieux sont les métastases pulmonaires, puis les récidives vaginales et pelviennes.

- . 11 améliorations subjectives,
- . Globalement, l'amélioration est de 73,3 %.

Nous retrouvons des résultats très semblables à ceux constatés le plus souvent dans la littérature. Cependant, nous devons rappeler que nous avons fait preuve du même optimisme que les auteurs Anglo-Saxons quant à l'interprétation des résultats : en effet, dans trois cas de régression objective, celle-ci n'a été que de courte durée. Considérer ces trois cas comme des échecs du traitement progestatif associé au traitement conventionnel, n'aurait pas été "avoir de plus mauvais résultats", mais simplement des critères d'appréciation plus sévères.

E - La tolérance :

Elle n'a pas été aussi bonne que les différents auteurs l'affirment ; mais encore une fois cette série est trop courte pour permettre une telle affirmation.

Une malade a présenté des troubles digestifs avec vomissements, associés à des bouffées vaso-motrices du visage, après un mois de traitement par 60 mg d'acétate de Noréthindrone (cas n° 3) ; troubles ayant disparu à l'arrêt du produit. Cette malade a poursuivi son traitement progestatif par la Noréthindrone base, sans aucun trouble.

Une autre malade (cas n°7) a réduit ses doses d'acétate de Noréthindrone car elle a présenté après deux mois de traitement des troubles visuels (réduction nette de l'acuité visuelle) ; troubles ayant régressé, avec la réduction de posologie à 10 mg par jour. Un tel accident a été rapporté par SMITH et Coll. 5-113-).

Deux malades (n° 2 et 12) ont présenté des accidents thrombo-emboliques, mais on ne peut affirmer le rôle du traitement sur la genèse de ces accidents. En effet, il s'agit de patientes âgées, en mauvais état général, immobilisées au lit, et souvent au coeur en mauvais état.

Une malade (cas n° 14) est décédée au cours d'un épisode ictérique. Mais cet ictère n'a pas régressé à l'arrêt du traitement par l'acétate de Noréthindrone bien au contraire. De plus, il existait des signes de cytolyse et d'inflammation.

Donc au total, deux incidents, liés certainement au P.S. employé, et ayant disparu avec son arrêt ou avec la réduction de posologie. Egalement deux accidents thrombo-emboliques et un épisode ictérique dont la relation avec le P.S. employé ne peut être ni retenue, ni rejetée.

HYPOTHESES CONCERNANT LE MECANISME D' ACTION DES P. S.

DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Le mode d'action des P.S. sur le cancer du corps utérin est encore mal connu ; ce qui se traduit par la multiplicité des hypothèses avancées.

1) Action par l'intermédiaire de l'hypophyse

Nous avons déjà rapporté que les P.S. inhibent la sécrétion de L.H., et même, employés à hautes doses, celle de F.S.H. Nous avons rappelé également que cette inhibition n'était ni constante, ni absolue.

CURWEN, qui emploie les P.S. dans le traitement des cancers du sein, précise : "nous avons constaté que les malades qui avaient répondu favorablement aux P.S., répondaient de même favorablement à une hypophysectomie ultérieure".

SHERMAN et WOOLF (-107-) invoquent l'inhibition de la L.H. et peut-être celle d'autres hormones hypophysaires.

Mais d'autres études concluent à l'absence de modification des taux de gonadotrophines sous traitement progestatif.

2) Effets anti-oestrogéniques

Hypothèses basées sur la théorie de l'oestrogéno-dépendance des cancers de l'endomètre et sur l'étude de l'action des stéroïdes sexuels au niveau des cellules de l'endomètre.

On a avancé :

- la suppression de la production d'oestrogènes, mais on

revient au premier cas étudié : inhibition des gonadotrophines ;

- action inhibitrice sur les oestrogènes circulants, très peu probable de même que la compétition vis-à-vis des transporteurs : la liaison des oestrogènes avec la transcortisone et les albumines n'étant que très secondaire ;

- compétition au niveau de l'organe cible, or, cette dernière n'a pas lieu ; les études avec composés marqués ayant montré que les récepteurs des oestrogènes, de la Progestérone et des androgènes sont différents (BEAULIEU et ROCHEFORT -5-).

- surtout synergie de succession et de simultanéité, avec un rapport : progestatifs sur oestrogènes, bien défini ; à hautes doses, l'excès de progestatif exercerait seul son action trophique, très inférieure à celle des oestrogènes.

3) Action locale directe sur la tumeur

Etudes de Von HECKMANN (-39-), de NORDQVIST (-92 à 95-) sur des cultures d'endomètre ou d'adénocarcinome endométrial, montrant les effets cytotoxiques nets de la Progestérone à doses élevées. NORDQVIST (-94-) insiste sur le rôle de "mordançage" des oestrogènes.

SMITH et Coll. (-113-) observent la régression d'une métastase périnéale après injections intra-tumorales de Médroxyprogestérone, alors que la tumeur primitive s'était montrée résistante au même progestatif.

KELLEY et BAKER (-60-61-), VARGA et HENRIKSEN (-132-) considèrent que l'action du P.S. est locale au niveau de la tumeur.

Cependant, VARGA et HENRIKSEN (-134-) ne semblent pas trouver d'avantages à l'administration locale du P.S., car, estiment-ils, la drogue est rapidement absorbée dans la circulation générale. Cette assertion est cependant contredite par une expérience de HÖHN (1954), qui sépare en deux poches la cavité utérine d'une guenon rhésus par une ligature, et injecte de la Progestérone dans l'une des deux poches formées ; il n'obtient de transformations endométriales marquées que dans cette poche ; la cavité non injectée restant inchangée.

Le mécanisme d'action serait cellulaire et même moléculaire, le progestatif agissant au niveau de la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

Les effets sur les métastases seraient les mêmes.

Actuellement, R. VOKAER et Coll. poursuivent des recherches dans cette voie.

4) Action par l'intermédiaire de métabolites actifs du P.S. : oestrogènes ou androgènes

KELLEY et BAKER (-61-) invoquent la position clé de la Progestérone dans le métabolisme des stéroïdes pour envisager une action d'un de ses produits de transformation. Mais ils ne constatent pas d'effets oestrogéniques, androgéniques ou corticocorticoïdes.

D'autre part, nous avons vu que certains P.S. (en particulier les Norstéroïdes) étaient partiellement et faiblement transformés en oestrogènes (à des doses non négligeables avec les fortes posologies de P.S.). Mais aucune action de ce type n'a pu être démontrée.

5) Effets anti-inflammatoires, calmants, anti-diurétiques

VARGA et HENRIKSEN (-133-) suggèrent que l'action des P.S. peut se faire grâce à ces propriétés.

Mais il n'y a aucune preuve de ce mode d'action.

6) Action excitomitotique

Hypothèse proposée par J.BERTRAND (-8-) et basée sur :

- les constatations de KAISER et MOHR (-55-) qui étudient l'effet d'injections de Progestérone chez des souris porteuses de sarcome de Hoshinda et constatent une réduction d'environ 50% du taux des mitoses tant que l'on poursuit les injections.

- les études de R. VOKAER (-140-) sur la régulation des mitoses. VOKAER conclut qu'il existe une stimulation hormonale dans la régulation mitotique. Il distingue trois types d'actions hormonales :

. action excitomitotique nette :

la plupart des hormones,
en particulier les oestrogènes
(actifs sur toutes les cellules, mais surtout au niveau
de l'endomètre) ;

. action excitomitotique faible :

corticoides,
progestatifs (et ce d'autant plus qu'il y a moins d'oestrogènes présents) ;

. action excitomitotique nulle :

aldostérone.

Aussi J. BERTRAND (-8-) propose-t-il : "l'administration de fortes doses de P.S. diminuerait fortement l'afflux d'hormones excitomitotiques et inonderait l'organisme d'hormone à effet excitomitotique faible, d'autant plus faible au niveau de l'endomètre qu'il y a moins d'oestrogènes ".

DIXIEME PARTIE : CONCLUSION

Nous venons de voir au cours du chapitre précédent que nous avons obtenu des résultats du même ordre que ceux rapportés dans la littérature . Soit :
- un tiers de régressions objectives,
- deux tiers d'améliorations subjectives.

Les meilleures réponses sont obtenues avec les tumeurs histologiquement bien différenciées, et ce sont les métastases pulmonaires qui sont les plus sensibles au traitement progestatif, puis viennent les métastases ou les récidi-
vées vaginales.

Nous retrouvons les conclusions de BONTE et Coll. (-12-), les femmes porteuses d'un adénocarcinome de l'endomètre qui répondent le mieux au traitement progestatif, sont celles :

- . dont la tumeur primitive est corporelle, et non endocervicale,
- . dont l'adénocarcinome est bien différencié ;
- . qui présentent un état diabétique ou pré-diabétique antérieur ;
- . qui présentent une stimulation oestrogénique aux frottis vaginaux ;
- . et en cas de métastases, ce sont les métastases pulmonaires, osseuses et vaginales mobiles qui risquent de réagir le plus favorablement.

Un aspect important des travaux des différents auteurs est la recherche d'un test d'activité, simple à réaliser, permettant de juger de l'efficacité que l'on peut espérer obtenir du traitement progestatif.

Actuellement, il n'existe pas de tel test. Cependant, pour BONTE et Coll. (-12-) la réponse au traitement progestatif serait probablement favorable, si, après un mois de traitement on obtenait la transformation d'un frottis vaginal de type oestrogénique en frottis de type atrophique. Pour NORDQVIST (-94-), l'effet cytotoxique en culture reste l'élément le plus valable du pronostic thérapeutique.

AU TOTAL :

Si le traitement conventionnel doit toujours être entrepris quand il est praticable, les P.S. représentent une thérapeutique d'appoint appréciable qui doit être employée :

- . quand tout traitement chirurgical ou physiothérapique est impossible du fait d'une contre-indication ou de l'extension des lésions ;
- . en association avec le traitement conventionnel dans les formes étendues, récidivées ou métastatiques ;
- . et même, pour certains auteurs, nous l'avons vu, associés au traitement conventionnel post-opératoire, voire même en pré-opératoire, dans les formes primitives peu ou moyennement évoluées.

Ainsi, il est possible d'espérer obtenir environ 30% de régressions objectives, et surtout, d'avoir pour les patientes sensibles au traitement progestatif une survie sinon prolongée, du moins nettement plus confortable dans 70 à 75 % des cas traités.

Lu et approuvé,
Le Président de Thèse :

Professeur Pierre DENOIX

Lu et approuvé,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Saint- Antoine
Jean LOYGUE

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE .

- 1 : ANDERSON D.G. :
Endometrial carcinoma responds to steroid.
Med. Tribune 6, 26 ; 3/ , 1965.
- 2 : ANDERSON D.G. :
Management of advanced endometrial adenocarcinoma with medroxyprogesterone acetate.
Amer. J. Obstet. Gynec. 92,1 ; 87/99, 1965.
- 3 : ANDERSON D.G. :
Evaluation of the mechanism of action of a progestin on endometrial adenocarcinoma.
Surgical Forum 20 ; 411/413, 1969.
- 4 : AUBENY E., MONSAINGEON A., CAMUS J.L. et CHOMETTE G. :
Régression sous l'action de la progestérone, d'une récurrence vaginale d'un cancer de l'endomètre.
Presse Méd. Paris 71, 49 ; 2368/2369, 1963.
- 5 : BEAULIEU E.E. et ROCHEFORT H. :
Mécanisme d'action des hormones sexuelles.
In : "Les Mécanismes d'action intracellulaires des hormones".
VOKAER R. ; Masson et Cie. Ed. Paris, 1970.
- 6 : BERGSJÖ P. :
Progesterone and progestational compounds in the treatment of advanced endometrial carcinoma.
Acta Endocr. 49 ; 412/ , 1965.
- 7 : BERGSJÖ P. et NILSEN A. :
Carcinoma of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 4 ; 496/506, 1966.
- 8 : BERTRAND J. :
Conséquences biologiques du traitement des cancers génitaux avancés de la femme, par les progestatifs de synthèse à hautes doses. Recherche du mode d'action sur les cancers.
Thèse Méd., Tours, 1970, N° 4.
- 9 : BONTE J., DROCHMANS A. et LASSANCE M. :
Traitement des adénocarcinomes du corps utérin par la médroxyprogestérone.
Gyn. Obstet. Paris 65, 2 ; 179/185, 1966.
- 10 : BONTE J., DROCHMANS A., LASSANCE M. et IDE P. :
Traitement chimiothérapique préparatif à la curiethérapie et à la chirurgie de l'adénocarcinome de l'endomètre par les progestagènes.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obstet. 18 ; 217, 1966.
- 11 : BONTE J., LASSANCE M., DROCHMANS A. et IDE P. :
Treatment of adenocarcinomas of the uterus with medroxyprogesterone;
In : "Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique" -
Butterworths, Sydney, Australie. C. Wood et W.A.W.Walters Ed. : P. 680.

- 12 : BONTE J., DECOSTER J.M., DROCHMANS A., IDE P. et BILLIET G. :
Facteurs déterminant la sensibilité de l'adénocarcinome utérin aux pro-
gestagènes - (J. de BRUX rapporteur).
C. R. Soc. Franç. Gynec. 39, 1 ; 42/48, 1969.
- 13 : BONTE J. :
Place et mode d'action des progestatifs dans le traitement des cancers
endométrieux.
Journées d'histo- et de cyto-pathologie en liaison avec la clinique .
Hôpital Boucicaut. Paris, octobre 1969.
Ref. : J. BERTRAND -8-.
- 14 : CAPPELAIRE P. :
Hormonothérapie des tumeurs solides.
Entretiens de Bichat ; la Pitié : Paris, 7 octobre 1971.
- 15 : CERBONNET G. :
Les progestatifs de synthèse dans le traitement des cancers génitaux
féminins.
Rev. Praticien 18, 27 ; 3895/3903, 1968.
- 16 : COX L. W. et KIRKLAND J.A. :
The effect of ethynodiol diacetate on endometrial cancer.
In : "Symposium on recent advances in ovarian and synthetic steroids",
Sydney, Australie. 1964. P. 131/139.
- 17 : CURCHOD A. :
Traitement des métastases pulmonaires du carcinome de l'endomètre par
l'Orgamétril.
Schweiz. Med. Wschr. 95, 15 ; 498/502, 1965.
- 18 : DALLENBACH-HELLWEG G. :
Das Karzinom des Endometrium und seine Vorstufen.
Verh. Deutsch. Ges. Path. 48 ; 81/ , 1964.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 19 : DUNN L.J. et BRADBURY J.T. :
Endocrine factors in endometrial carcinoma. A preliminary report.
Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 4 ; 465/471, 1967.
- 20 : DUNN L.J., MERCHANT J.A., BRADBURY J.T. et STONE D.B. :
Glucose tolerance and endometrial carcinoma. A controll study.
Arch. Int. Med. U.S.A. 121, 3 ; 246/254, 1968.
- 21 : FRICK H.C., SOUTHAM A.L. et AZAR H.A. :
Favorable response of metastatic adenocarcinoma of the corpus to massive
progestational therapy : report of a case.
Bulletin of the Sloane Hospital for Women : 9, 1 ; 10/16, 1963.
Ref. : H.C. FRICK - 22-.
- 22 : FRICK H.C. :
Progestational drugs in the management of endometrial cancer.
Symposium on long-term safety of progestin-estrogen
combination . Metabolism 14, 3 ; 348/355, 1965.

- 23 : GARNET J.D. :
Constitutional factors in endometrial cancer.
In : "New concepts in gynecological oncology" . Ed. G. C. Lewis, W.B. Wentz and R.M. Jaffe. F.A. Davis Company, Philadelphie. P. 195 ; 1966.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 24 : GORE H. et HERTIG A.T. :
Carcinoma in situ of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 1 ; 134/ , 1966.
- 26 : GRAHAM R., GRAHAM J., HRESHCHYSHYN M. et ROSS A. :
L'hormonothérapie du cancer récidivant du corps de l'utérus.
Gynec. Pratique 18 ; 591/595, 1967.
- 27 : GREENBLATT R.B. :
Role of the hormones in the management of cancer.
Nex-York J. Med. 64 ; 383/ , 1964.
- 28 : GREENBLATT R.B., STODDARD L.D. et KING P.R. :
Estrogen in endometrial carcinogenesis.
In : "New concepts in gynecological oncology" . Ed. G.C. Lewis, W. B. Wentz and R. M. Jaffe . F.A. Davis Company, Philadelphie. P. 211. 1966.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 29 : GREGOIRE L. et HUSTIN J. :
L'environnement hormonal du cancer de l'endomètre.
In : " le Cancer et les glandes endocrines". Journées annuelles d'endocrinologie et de nutrition . D. H. Klotz, Ed; l'Expansion, Paris, 1969 . P. 301/336 .
- 30 : GRIFFITHS C.T., TOMIC M., CRAIG J.M. et KISTNER R.W. :
Effect of progestins, estrogens and castration on induced endometrial cancer in the rabbit.
Clinical Congress, 1963, Vol. XIV, P. 399 . Amer. College of Surgeons, Chigago . 1963.
- 31 : GUSBERG S.B. :
Precursors of corpus cancer . I : Estrogens and adenomatous hyperplasia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 54 ; 905/ , 1947.
- 32 : GUSBERG S.B., MOORE D.B. et MARTIN F. :
Precursors of corpus cancer . II : A clinical and pathological study of adenomatous hyperplasia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 68 ; 1472/ , 1954.
- 33 : GUSBERG S.B. et HALL R.E. :
Precursors of corpus cancer . III : The appearence of the endometrium in estrogenically conditioned patients.
Obstet. Gynec. 17 ; 397/ , 1961.

- 34 : GUSBERG S.B. et KAPLAN A.L. :
Precursors of corpus cancer. IV : Adenomatous hyperplasia as stage
0 carcinoma of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 87 ; 662/ , 1963.
- 35 : GUSBERG S.B. :
Hormone dependance of endometrial cancer.
Obstet. Gynec. 30 ; 287/293, 1967.
- 36 : HACKL H. :
In vitro Stoffwechselstudien des Carcinoma corporis uteri.
Arch. Gynäk. 203 ; 464/ , 1966.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 37 : HACKL H. :
Hormonbehandeltes Corpuscarzinom und dessen in vitro Glucosemetabolismus.
Arch. Gynäk. 206, 3 ; 252/266, 1968.
- 38 : HALL K.V. :
Irregular hyperplasias of the endometrium.
Acta. Obstet. Gynec. Scand. 36 ; 306/ , 1957.
- 39 : HECKMANN U. Von :
Zur Wirkung des Norhydroxyprogesteronecapronat auf das Adenocarcinoma
corporis uteri in dër Gewebekultur.
Deutsch. Med. Wschr. 90 ; 2328/ , 1965.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 40 : HERTIG A.T. et SOMMERS S.C. :
Genesis of endometrial carcinoma . I : Study of prior biopsies.
Cancer 2 ; 946/ , 1949.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 41 : HERTIG A.T., SOMMERS S.C. et BENGLOFF H. :
Genesis of endometrial carcinoma . III : Carcinoma in situ.
Cancer 2 ; 946/ , 1949.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 42 : HRESHCHYSHYN M.M. :
Experiences with chemotherapy in gynecologic cancer.
New-York J. Med. 64 ; 2431/ , 1964.
- 43 : HRESHCHYSHYN M.M. et GRAHAM R. :
Progestins in the treatement of endometrial carcinoma.
In : " Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique " .
Butterworths, Sydney, Australie . 1967.
Ed. C. Wood et W.A.W. Walters. P. 684.
- 44 : HRESHCHYSHYN M.M. et GRAHAM R.M. :
17-alpha-hydroxyprogesterone caproate treatement of gynecologic cancer.
Amer. J. Obstet. Gynec. 104, 6 ; 916/918, 1969.
- 45 : HUDSON C.N. et STANSFELD A.G. :
The histological changes produced in untreated adenocarcinoma of the
endometrium by a progestogen.
J. Obstet. Gynec. Brit. Comm. 74 ; 442/444, 1967.

46 : HUSTIN J. :

Endometrial carcinoma and synthetic progestogens results of intrauterine treatment.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 77 ; 915/921, 1970.

47 : HUSTIN J. et BURET J. :

L'hyperoestrogénie du cancer de l'endomètre est-elle d'origine ovarienne ou surrénalienne ?

Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet. 57 ; 405/ , 1967.

Ref. : GREGOIRE et HUSTIN -29-.

48 : INCERTI-BONINI L.D! :

Trattamento endocrino dell'adenocarcinoma endometriale.

Ann. Obstet. Ginec. 86, 3 ; 66/ , 1964.

Ref. : Ber. Gynäk. 91, 2 ; 119, 1966.

49 : JAYLE M.F. :

Influence de la structure des stéroïdes sur leur activité anti-ovulatoire, anti-gonadotrope et progestative.

Thérapie 23, 201/221, 1968.

50 : JENKINS J.S.:

Progesterone and Norethisterone in cyclical oedema and ascites.

Brit. Med. J. 11 ; 861/863, 1961.

51 : JOLLES B. :

Progesterone in the treatment of advanced malignant tumours of breast, ovary and uterus.

Brit. J. Cancer 16 ; 209/221, 1962.

Ref. : Ber. Gynäk. 83, 2 ; 138, 1963.

Surg. Gynec. Obstet. 116, 4 ; 405, 1963.

52 : KAISER R. :

Die Wirkung von Gestagenen beim Korpuskarcinoma.

Arch. Gynäk. 193 ; 195/ , 1959.

Ref. : Ber. Gynäk. 70, 3 ; 236, 1960.

53 : KAISER R. :

Der Cytostatische Effekt verschiedener gestagener Substanzen.

In : "Sechstes Symposium der Deutschen Ges. für Endocrinologie".

Ed. H. Nowakowski. Springer, Berlin. 1960 . P. 64.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

54 : KAISER R. :

Klinische Erfahrungen mit Norprogesteronderivaten.

Zbl. Gynäk. 82 ; 2009/ , 1960.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

55 : KAISER R. et MOHR V. :

Zur Frage der Wirkung von Athinyl-nortestosteronacetat auf das Wachstum bestimmter Sarkome.

Z. Krebsforsch. 64 ; 122/124, 1961.

Ref. : J. BERTRAND -8-.

56 : KAISER R. :

Etiological factors of endometrial carcinoma.

In : "Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique"

Butterworths, Sydney, Australie. 1967. Ed. C. Wood et

W.A.W. Walters. P. 587.

57 : KAISER R. :

Endokrine Schutzmechanismen gegen Endometrium und Mamma-Karzinome.

Deut. Med. Wsch. 94, 48 ; 2467/2472, 1969.

58 : KELLEY R.M. :

Discussion.

In : "Proceedings of the Second Conference on Steroids and Cancer".

Council on Pharmacy and Chemistry, P. 116.

Amer. Med. Assoc., Chicago, 1951.

Ref. : Y. BERJOAN - Thèse Méd., Tours, 1969 N° 38.

59 : KELLEY R.M. et BAKER W.H. :

Clinical observations on the effect of progesterone in the treatment of metastatic endometrial carcinoma.

In : "Biological activities of steroids in relation to cancer".

Ed; G. PINCUS et P.E. Vollmer. Academic Press,

New-York et Londres. 1960, P. 427.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

60 : KELLEY R.M. et BAKER W.H. :

Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium.

Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 3 ; 125/ , 1960.

61 : KELLEY R.M. et BAKER W.H. ;

Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium.

New Eng. J. Med. 264, 5 ; 216/222, 1961.

62 : KELLEY R.M. et BAKER W.H. :

The role of progesterone in human endometrial cancer.

Cancer Res. 25 ; 1190/ , 1965.

63 : KENNEDY B.J. :

A progestogen for treatment of advanced endometrial cancer.

J.A.M.A. 184 ; 758/ , 1963.

64 : KENNEDY B.J. :

Progestogens in the treatment of carcinoma of the endometrium.

Surg. Gynec. Obstet. 127 ; 103/114, 1968.

65 : KISTNER R.W. :

Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium.

Cancer 12 ; 1106/ , 1959.

66 : KISTNER R.W. et BAGINSKY S. :

Observations on the use of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on primary metastatic endometrial carcinoma.

Surg. Forum 12 ; 424/ , 1961.

- 67 : KISTNER R.W. :
Endometrial hyperplasia and cancer.
Med. Trib. 5, 80 ; 15/ , 1964.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 68 : KISTNER R.W., GRIFFITHS C.T. et CRAIG J.M. :
Use of the progestational agents in the management of endometrial cancer.
Cancer 18, 12 ; 1563/1579, 1965.
- 69 : KISTNER R.W., GORE H. et HERTIG A. :
Carcinoma of the endometrium : a preventable disease ?
Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 7 ; 1011/1024, 1966.
- 70 : KISTNER R.W. :
Use of progestational agents in the management of metastatic carcinoma
of the endometrium.
In : "Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique" .
Butterworths, Sydney, Australie. 1967. Ed. C. Wood et W.A.W. Walters
P. 663.
- 71 : KISTNER R.W. et GRIFFITHS C.T. :
Use of progestational agents in the management of metastatic carcinoma
of the endometrium.
Clin. Obstet. Gynec. 11, 2 ; 439/456, 1968.
- 72 : KNEALE B. et EVANS J. :
Progestogen therapy for advanced carcinoma of the endometrium.
Med. J. Australia 2, 22 ; 1101/1104, 1969.
- 73 : KOHORN E.I. et TCHAO R. :
The effect of hormones on endometrial carcinoma in organ culture.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 75, 12 ; 1262/1267, 1968.
- 74 : KOTTMEIER H.L. :
Erfahrungen mit Progesteron in Fällen von Korpuskarzinom.
Geburtsh. Frauenheilk. 22, 10 ; 1070/1072, 1962.
- 75 : KREUZER G. et BOQUOI E. :
Die Gestagenbehandlung der Endometriumkarzinome.
Deutsch. Med. Wsch. 95, 37 ; 1863/1870, 1970.
- 76 : LAMBOTTE R. :
La place des progestagènes dans la prophylaxie des cancers de l'endomètre.
Bruxelles Méd., 10 ; 705/712, 1970.
- 77 : LEWIS G.C., NADIER S.H., BROSS I.D.J. et SLACK N.H. :
Adjuvant chemotherapy for cancer of the corpus uteri.
Obstet. Gynec. 29, 6 ; 797/802, 1967.
- 78 : LIGGINS G.C. :
Treatment of endometrial carcinoma with a progestogen. Report of a case.
New-Zeal. Med. J. 62 ; 235/ , 1963.
Ref. : S. NORDQVIST -94- .

79 : LUZUY M., SOUTOUL J.H. et LUZUY R. :

L'utilisation d'un nouveau progestatif de synthèse à doses élevées (le diacétate d'éthynodiol) dans le traitement des formes avancées des adénocarcinomes du corps utérin (à propos de deux observations démonstratives).

Chirurgie 96 ; 859/867, 1970.

80 : MARTINEZ-GAVIER J., DIONISI H. et SARRIA J.A. :

Progestogens associated with surgery in the treatment of endometrial adenocarcinoma.

In : "Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique".

Butterworths, Sydney, Australie. Ed. C. Wood et W.A.W. Walters. 1967. P. 688.

81 : MATHIEU J., MOUSSELOU J. et CORNET J. :

Cancer de l'endomètre.

Rev. Praticien 17, 9 ; 1169/1176, 1967.

82 : MAURIZIO E. et DEBIANI :

Ref. : MAURIZIO et BLONDET C. :

L'hormonothérapie comme traitement complémentaire du cancer de l'utérus. Cinquième Congrès international du Cancer. Paris, 1950.

C.R. Soc. Franç. Gynec. 21 ; 276/277, 1951.

83 : MEHTA A. et SHROFF M. :

Progestogen in recurrent endometrial carcinoma.

Indian J. Cancer 3 ; 305/ , 1967.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

84 : MEISSNER W.A. et SOMMER S.C. :

Endometrial hyperplasia and carcinoma produced by estrogens.

Amer. J. Path. 31, 1 ; 57/72, 1955.

85 : MONSAINGEON A. et AUBENY E. :

Sur le traitement hormonal de certains cancers de l'endomètre.

Ann. Chir. 19, 15-16/17-18 ; 1153/1160, 1965.

86 : MULLER P., KELLER B., LEVY G. et CHARTON B. :

La place de la progestérone et des progestatifs de synthèse à hautes doses dans le traitement de l'adénocarcinome du corps utérin.

Bull. Féd. Gynec. Obstet. Franç. 20, 4 ; 386/389, 1968.

87 : MULLER P. et LEVY G. :

Hormones et cancers génitaux de la femme.

In : "Le Cancer et les glandes endocrines". Journées annuelles d'endocrinologie et de nutrition. D. H. Klotz,

Ed. l'Expansion, Paris, 1969. P. 269/300.

88 : MULLER P. :

La place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du corps utérin.

Strasbourg Méd. 20 ; 587/593, 1969.

89 : MUSSEY E. et MALKASIAN G.D. :

Progestogen treatment of recurrent carcinoma of the endometrium.

Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 1 ; 78/85, 1966.

- 90 : NILSEN P.A. :
Hormonal treatement of recurrent endometrial carcinoma.
Report of a case.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75 ; 99/100, 1968.
- 91 : NILSEN P.A. :
Hormonal treatement of endometrial carcinoma.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 48 ; 120/121, 1969.
- 92 : NORDQVIST S. :
Hormone effects on carcinoma of the human uterine body studied in organ culture - A preliminary report.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 43 ; 296/ , 1964.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 93 : NORDQVIST S. :
Hormonal effects on endometrial carcinoma in vitro.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 48, 3 ; 118/119, 1968.
- 94 : NORDQVIST S. :
Hormonal responsiveness of human endometrial carcinoma studied in vitro and in vivo.
Lund, 1969.
- 95 : NORDQVIST S. :
Survival and hormonal responsiveness of endometrial carcinoma in organ culture.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 49 ; 275/283, 1970.
- 96 : NOVAK E. et NOVAK E.K. :
Gynecologic and obstetric pathology. With clinical and endocrine relations.
W.B. Saunders & Co., Philadelphie et Londres, 1958. P. 35 et 254.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 97 : PECK J.G. et BOYES D.A. :
Treatement of advanced endometrial carcinoma with a progestational agent.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 1 ; 90/91, 1969.
- 98 : PELLILLO D. :
Proliferative stomatosis of the uterus with pulmonary metastases. Remission following treatement with a long acting synthetic progestin : a case report.
Obstet. Gynec. 31, 1 ; 33/39, 1968.
- 99 : PHILLIPS T.J. :
Oral progestogens and adenocarcinoma of the uterus. An account of 3 cases of advanced endometrial carcinoma treated with oral progestogen.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 73 ; 487/ , 1966.
- 100 : PUCKETT T.G. et MERRILL J.A. :
Oral progestin therapy for metastatic adenocarcinoma of the endometrium.
J. Okla Med. Assoc. 60 ; 506/ , 1967.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.

- 101 : RAURAMO L., GRÖNROOS M. et KIVIKOSKI A. :
Experience of the use of 6-alpha-methyl-lynestrol for patients with genital carcinoma.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 47, 4 ; 528/540, 1968.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 102 : RAURAMO L. :
The value of progestational agents against carcinoma of the endometrium.
Ann. Chir. Gynaec. Fem. 59 ; 59/60, 1970.
- 103 : RE F. di, et CAZZOLA D. :
Progesterone e progestativi di sintesi nell'adenocarcinoma dell'endometrio.
Riv. Obstet. Ginec. 46 ; 421/ , 1964.
Ref. : Ber. Gynäk. 87, 3 ; 195, 1964.
- 105 : SCHMIDT-MATTHIESEN H. et WELLERS H. :
Zur Gestagen therapie fortgeschrittener Korpuserkarzinome.
Geburt. Frauenheilk. 28, 5 ; (12 pages), 1968.
- 106 : SERMENT H., SPITALIER J.M., AYME Y., DEGIOVANI E. et BARDIN J.P. :
Médroxyprogestérone et adénocarcinomes de l'endomètre.
Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franç. 22 ; 93/97, 1970.
- 107 : SHERMAN A.I. et WOOLF R.B. :
An endocrine basis for endometrial carcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 77 ; 233/ , 1959.
- 108 : SHERMAN A.I. :
Progesterone caproate in the treatment of endometrial cancer.
Obstet. Gynec. 28, 3 ; 309/314, 1966.
- 109 : SHERMAN A.I. :
Hormonal aspects of endometrial cancer.
In : "New concepts in gynecological oncology". Ed. G.C. Lewis,
W. B. Wentz et R.M. Jaffe. F.A. Davies Company, Philadelphie. P.275. 1966.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 110 : SIRTORI J. :
Place et mode d'action des progestagènes dans le traitement des cancers endométriaux.
Journées d'histo- et de cyto-pathologie gynécologique en liaison avec la clinique. Hôpital Boucicaut, Paris, 1969 .
Ref. : J. BERTRAND -8-.
- 111 : SKOV JENSEN T. et LASS F. :
Progestogenbehandling af metastaserende cancer corporis uteri.
Ugeskr. Laeg. 127 ; 1294/ , 1965.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 112 : SLOT E. :
Die therapie der Lungenmetastasen bei Endometriumkarzinom durch Progesteron
Zbl. Gynäk. 88 ; 424/ , 1966.
- 113 : SMITH J.P., RUTLEDGE F. et SOFFAR S.W. :
Progestins in the treatment of patients with endometrial adenocarcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 7 ; 977/984, 1966.

- 114 : SONKIN R. et COUDEYRAS M. :
Résultats obtenus par la noréthindrone à doses fortes dans le traitement de certains cancers génitaux à un stade avancé.
Bull. Fed. Soc. Franç. Gynec. Obstet. 18, 4 ; 375/376, 1966.
- 115 : SONKIN R., COUDEYRAS M. et THEVENET M. :
L'utilisation de la noréthindrone à doses fortes dans le traitement de certains cancers génitaux hormono-dépendants.
Gynec. Obstet. Paris 68, 4 ; 355/372, 1969.
- 116 : SOUTOUL J.H., JABOT C., GALLIER J. et BERTRAND J. :
Tolérance et effets cliniques du diacétate d'éthynodiol à doses massives (50 à 100 mg/j) dans le traitement des cancers avancés de l'utérus et de l'ovaire.
Bull. Fed. Soc. Franç. Gynec. Obstet. 21, 1 ; 80/82, 1969.
- 117 : SOUTOUL J.H. et LAGABRIELLE B. :
Les hormones progestatives dans le traitement des cancers gynécologiques.
Presse Méd. 77, 7 ; 247/249, 1969.
- 118 : SOUTOUL J.H., JABOT C., BERTRAND J. et BERJOAN Y. :
Résultats cliniques obtenus par l'administration du diacétate d'éthynodiol à doses massives dans les cancers avancés de l'endomètre et de l'ovaire.
C. R. Soc. Franç. Gynec. 39, 4 ; 239/250, 1969.
- 119 : SOUTOUL J.H., DUJARDIN A., JABOT C. et BERTRAND J. :
Les progestatifs à fortes doses en complément de la chirurgie des cancers avancés du sein, de l'endomètre et de l'ovaire (à propos de 15 observations)
Bull. Chir. Tours Centre Ouest 3, 4 ; 243, 1969.
- 119 bis : SOUTOUL J.H., BERTRAND J. et JALLATTE C.S. :
Quelques incidences hormonales du diacétate d'éthynodiol utilisé en cures prolongées à fortes doses pour le traitement de cancers génitaux avancés.
C.R. Soc. Franç. Gynec. 40, 4 ; 213/226, 1970.
- 120 : SPEERT H. :
The premalignant phase of endometrial carcinoma.
Cancer 5 ; 927/ , 1952.
Ref. : S. NORDQVIST -94 -.
- 121 : STEINER G.J., KISTNER R.W. et GRAIG J.M. :
Histological effect of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. Further observations.
Metabolism 14 ; 356/386, 1965.
- 122 : STOLL B.A. :
A new progestational steroid in the therapy of endometrial carcinoma.
A preliminary report.
Cancer Chemother. Rep. 14 ; 83/ , 1961.
- 123 : SUGAWA T., MORIYAMA I., KAKITA M., SHIBA S. et SHIMAMOTO T. :
Observation on DNA synthesis of cancer cells in gestagen treatement of endometrial carcinoma.
Acta Obstet. Gynec. Jap. 17, 1 ; 25/30, 1970.
- 124 : SYKES M.P. :
Management of endometrial cancer.
Med. Clin. N. Amer. 50 ; 833/ , 1966.

125 : TAYLOR H.C. :

Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus.

Amer. J. Obstet. Gynec. 23 ; 309/ , 1932.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

126 : THIERY M. et WILLIGHAEGEN R.G.J. :

Enzyme histochemistry of adenocarcinoma of the endometrium including hormone-induced changes .

Amer. J. Obstet. Gynec. 99 ; 173/ , 1967.

Ref. : THIERY et WILLIGHAEGEN -127-.

127 : THIERY M. et WILLIGHAEGEN R. G. J. :

The influence of progesterone caproate on the enzyme profile of endometrial carcinoma.

Bull. Soc. Roy. Bel. Gynec. Obstet. 38, 1 ; 1/5, 1968.

128 : THIESSEN P. :

Die hormonerezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer dienzephal-hypophysären Regulationstörung und Grundlagen einer gerichteten Hormontherapie.

Zschr. Geburtsh. 137 ; 138/ , 1952.

Ref. : S. NORDQVIST -94-.

129 : THIESSEN P. :

Hormonale Behandlung genitaler Tumoren.

Therapiewoche 3 ; 47/ , 1952.

Ref. : Medizinische 49, 15 ; 73, 1953.

130 : THIESSEN P. :

Discussion.

In : "Erfahrungen mit Progesteron in Fällen von Korpuskarzinom".

H.L. Von KOTTMEIER.

Geburtsch. Frauenheilk. 22, 10 ; 1070/1072, 1962.

131 : TRUSKETT I.D. :

The treatment of endometrial carcinoma by the instillation of a progestational agent.

In : "Symposium on recent advances in ovarian and synthetic steroids", Sydney, Australie. 1964.

Ref. : KISTNER et Coll. -68-.

132 : VARGA A. et HENRIKSEN E. :

Clinical and histopathological evaluation on the effect of

17-alpha-hydroxyprogesterone-17-N-caproate on the endometrial carcinoma.

Obstet. Gynec. 18, 6 ; 658/672, 1961.

133 : VARGA A. et HENRIKSEN E. :

Effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-N-caproate on various pelvic malignancies.

Obstet. Gynec. 23 ; 51/ , 1964.

Ref. : VARGA et HENRIKSEN -134-.

134 : VARGA A. et HENRIKSEN E. :

Histologic observations on the effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-N-caproate on endometrial carcinoma.

Obstet. Gynec. 26, 5 ; 656/664, 1965.

- 135 : VARGA et HENRIKSEN E. :
Hormonal treatment of endometrial cancer.
In : "New concepts in gynecological oncology". Ed. G.C. Lewis,
W.B. Wentz et R.M. Jaffe. F.A. Davies Company, Philadelphie, 1966. P. 301.
Ref. : S. NORDQVIST -94-.
- 137 : VERHAEGHE M., DEMAILLE A., CREPIN G. et DEVARENNE-NICOLLE M.P. :
A propos de l'emploi de la progestérone dans les cancers génitaux :
évolution foudroyante d'un cancer utéro-ovarien.
Rev. Franç. Gynec. 63, 10 ; 541/544, 1968.
- 138 : VOKAER R. :
La progestérone et les progestatifs de synthèse.
Sem. Hôp. Paris 40 ; 2219/ , 1964.
- 139 : VOKAER R. , LORIAUX C. et CATTOOR J.P. :
Endometrial carcinoma : alterations in enzyme activity under the influence
of progesterone.
In : "Cinquième Congrès mondial de Gynécologie et d'Obstétrique" .
Butterworths, Sydney, Australie. 1967.
Ed. C. Wood et W.A.W. Walters . P. 648.
- 140 : VOKAER R. :
Les glandes endocrines et leurs récepteurs. Anatomie pathologique fonction-
nelle. Masson & Cie., Ed. : Paris, 1967.
Ref. : J. BERTRAND -8-.
- 141 : WATERMAN E.A. et BENSON R.C. :
Medrogestosterone therapy in advanced endometrial adenocarcinoma.
Obstet. Gynec. 30, 5 ; 626/634, 1967.
- 142 : WENTZ W.B. :
Effect of a progestational agent on endometrial hyperplasia and endometrial
cancer.
Obstet. Gynec. 24 ; 370/ , 1964.
Ref. : Ber. Gynäk. 90, 4 ; 287, 1965.
- 143 : WIDHOLM O. et TARJANNE H. :
Serum enzyme activity in malignant conditions of the uterus.
Ann. Chir. Gynec. Femm. Suppl. 56, 161 ; 7/11, 1967.
- 144 : WOLFF J.P. et JURET P. :
Utilisation de la progestérone dans le traitement du cancer du corps
utérin et du cancer du sein .
Gynec. Prat. 18, 6 ; 597/602, 1967.

